

# Hormonzytologische Untersuchungen im Kindesalter

Katherina Somogyi

1981





Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr.J.Zander

Mitberichterstatter: ---

Dekan: Prof. Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5 Mai 1981



MEINEN ELTERN  
IN DANKBARKEIT GEWIDMET



## Inhaltsverzeichnis

|                       |    |
|-----------------------|----|
| Einleitung            | 1  |
| Eigene Untersuchungen | 14 |
| Diskussion            | 34 |
| Zusammenfassung       | 45 |
| Abbildungen           | 46 |
| Literaturverzeichnis  | 48 |
| Lebenslauf            | 58 |
| Anhang                | 59 |



## E i n l e i t u n g

Vaginalzytologische Untersuchungen im Kindesalter sind recht selten. In diesem Lebensabschnitt sind nämlich Reihenuntersuchungen zur Karzinomdiagnostik noch nicht erforderlich. Dagegen gibt es eine Reihe von endokrinologisch bedingten Erkrankungen auch im Kindesalter, bei denen hormonzytologische Untersuchungen helfen können, mit relativ wenig Aufwand und in kurzer Zeit die Diagnose in die richtige Bahn zu lenken.

Voraussetzung für das Verständnis pathologischer Veränderungen im Endokrinium ist natürlich die Kenntnis der physiologischen Vorgänge von der Neugeborenenzeit bis zum Eintritt der vollen Geschlechtsreife der Mädchen. Es soll deshalb im Folgenden kurz auf die hormonzytologische, endokrine und somatische Situationen in diesen verschiedenen Lebensabschnitten eingegangen werden.

Schon die Einteilung der einzelnen Kindheitsphasen wird sehr unterschiedlich angegeben, je nachdem von welchem Standpunkt der Beobachter ausgeht. So findet man bei den Pädiatern im allgemeinen die folgende Einteilung (Fanconi):

- I.        Neugeborenenphase : bis zur 4. Woche
- II.       Säuglingszeit        : bis zum 1. Lebensjahr
- III.      Kleinkindphase        : 1 - 6 Jahren
- IV.      Schulkindzeit         : 6 - 15 Jahren

Diese Gruppeneinteilung scheint jedoch nur aus der einen Perspektive heraus entstanden zu sein, daß die Kinder geistig, charakterlich und psychisch in etwa in diesen Altersabschnitten ihre Veränderung erfahren. Es ist wohl ganz ohne Zweifel, daß diese Einteilung nicht der endokrinen und somatischen Entwicklungen der kleinen Mädchen entspricht. Diesen kommt die Einteilung von Peter, der ja als erster den Begriff der Kindergynäkologie geprägt hat, schon viel näher. Er macht folgende Aufstellung:

- I. Die hormonale Neugeborenenperiode - Einwirkung der

mütterlichen Oestrogene ( von der Geburt bis 2 Wochen)

II. Die Ruheperiode der Kinder - Genitalorgane - praktisch ohne Einwirkung von Geschlechtshormonen (bis zum 8. - 10. Lebensjahr)

III. Die Periode des geschlechtlichen Reifens:

a) präpubertale Phase (Beginn einer gesteigerten Ovarialfunktion bis zur Menarche)

b) pubertale Phase (von der Menarche bis zum Eintritt von regelmäßigen biphasischen Zyklen)

Auch Heinz und Hoyme geben in ihrem Buch dieselbe Klassifizierung an.

Wenn man die endokrinologischen und zytologischen Kriterien zugrunde legt, scheint die folgende Einteilung am sinnvollsten zu sein:

I. Neugeborenenperiode : bis zur 2 - 3 Lebenswoche

II. Kindheit : ab der 3. Lebenswoche bis zum 8. Lebensjahr

III. Pubertät : a) Prämenarche  
b) Menarche  
c) Adoleszenz

In der Prämenarche, das ist die Zeit um das 8. Lebensjahr (kann aber auch 2 - 3 Jahre später eintreten), kann man eine beginnende Ovarialfunktion beobachten. Diese Phase dauert im allgemeinen 2 - 3 Jahre, bis zum Eintritt der Menarche in den ersten Jahren. Nach der Menarche ist im allgemeinen die volle Geschlechtsreife noch nicht erreicht, denn es herrschen noch längere Zeit monophasische Zyklen vor. Erst 2 - 4 Jahre nach Eintritt der Menarche sind die Zyklen in der Regel biphasisch - das Mädchen ist geschlechtsreif.

Gehen wir nun auf die Zytologie, Endokrinologie und körperlichen Merkmale dieser einzelnen Phasen näher ein.

Die typischen zytologischen Bilder bei Vaginalabstrichen

in der Neugeborenenperiode sind schon vor 40 Jahren gut beschrieben, (Fraenkel, Alexiou) und später durch Untersuchungen im wesentlichen bestätigt worden (Smolka, Ohlenroth, Cetroni). In den ersten 2 Lebenstagen eines neugeborenen Mädchens finden wir einen ähnlichen Vaginalepithelaufbau wie bei der Mutter am Ende der Gravidität. Große und kleine, vorwiegend zyanophile Intermediärzellen, die mehr oder minder stark gefaltet sind und zur Haufenbildung neigen, beherrschen das Bild. Das Zytoplasma ist sehr zart und erhält durch seinen Glykogenreichtum um die oftmals exzentrisch liegenden Kerne einen navikularzellähnlichen Ausdruck. Das charakteristischste aber ist das vollkommen saubere Bild, wie es unter physiologischen Bedingungen niemals mehr im späteren Leben vorkommen wird. Bakterien, Leukozyten und andere sonst vorkommende Zellelemente fehlen vollkommen. Diese treten dann aber in Abstrichbildern des 3.-7. Lebenstages immer mehr in Erscheinung. Je nach der Zusammensetzung der Darmflora können Döderlein'sche Stäbchen oder andere Bakterien die Vagina besiedeln. Die Navikularzellen verschwinden immer mehr und kleine, leicht gefaltete mehr isoliert liegende Intermediärzellen nehmen zu. Um den 6. Tag herum beobachtet man bei etwa 25 % der Mädchen das Erscheinen von Erythrozyten im zytologischen Abstrich (Smolka, Huber). Sie sind der Hinweis für eine stattfindende kleine Abbruchblutung der Gebärmuttersschleimhaut, insbesondere im Zervikalbereich. In 2 - 6 % kann sogar eine makroskopisch sichtbare "Menstruation en miniature" daraus resultieren.

Ab dem 7. Tag beginnt sich im Abstrich ein deutlicher Wandel abzuzeichnen. Unter reichlicher Desquamation treten neben den kleinen Intermediärzellen jetzt auch Parabasalzellen auf, die im Laufe der zweiten Woche mehr und mehr das Bild beherrschen. Spätestens am Ende der 3. Woche ist in der Regel ein weitgehend atrophischer Zustand erreicht.



Abb.1  
Hoch aufgebautes  
Epithel eines neu-  
geborenen Mäd-  
chens

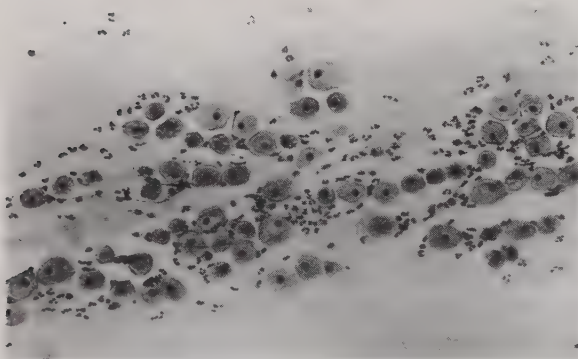


Abb.2  
Atrophisches Zell-  
bild etwa 3 Wochen  
nach der Geburt

Diesen zytologischen Veränderungen entspricht auch der Hormonspiegel des Neugeborenen. Intrauterin weisen die Kinder ähnlich wie die Mutter extrem hohe Hormonwerte auf, da die Hormone plazentadurchgängig sind, bzw. von der foetoplazentaren Einheit gebildet werden. Nach der Durchtrennung der Nabelschnur fällt diese Produktionsstätte der Hormone weg. Die im fetalen Kreislauf noch verbliebenen Hormone fallen durch Abbau und Ausscheidung sofort rapide ab, bis sie nach etwa 72 Stunden weitgehend eliminiert sind (Knorr, Kenny). Das zytologische Bild jedoch hinkt diesen Veränderungen etwas nach, da das Vaginalepithel träger

reagiert; es wird erst etwa ab dem 15. Tag atrophisch.

Diesen Plazentarhormonen sind auch die somatischen Veränderungen in diesem Lebensabschnitt zuzuschreiben. Sie bewirken, daß die Brustdrüsen angeschwollen sind, eventuell fällt noch eine Lanugobehaarung des mons veneris bzw. der großen Labien auf. Mit der Eliminierung der Hormone gehen diese Symptome zurück.

In der Kindheit zeigt der Vaginalabstrich ein unverändert gleiches Aussehen. Bei meist spärlichem Material finden sich fast ausschließlich Parabasal- und gelegentlich einzelne kleine Intermediärzellen. Unter normalen Umständen sind die Abstrichbilder relativ sauber und enthalten nur spärlich Leukozyten und Bakterien. Hormonell weisen die Oestrogene sowie die Gonadotropine eine gleichbleibende Basisausscheidung auf (LH 3 mIU/ml, FSH 6 mIU/ml). In dieser Phase gibt es auch keine Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale.

Dagegen spielt in diesem Alter das Längenwachstum sowie die Reifung des Skelettes eine bedeutende Rolle. Die Bestimmung des Knochenalters ist aus der Röntgenaufnahme der Hand möglich. So erscheinen z.B. in der Regel mit 2 - 3 Monaten Capitatum und Hamatum als kalkhaltige Knochenkerne in der Handwurzel. Und so ist das Erscheinen jedes weiteren Knochenkernes ein Zeichen für die Reifung des Kindes. Das Erscheinen des Sesambeins in der Sehne des musculus adductor pollicis (etwa mit 11 Jahren) kennzeichnet den Pubertätsbeginn und geht der Menarche um rund 2 Jahre voraus (von Harnack). Von allen uns heute zur Verfügung stehenden Methoden scheint das Skeletalter der zuverlässigste Indikator des Reifegrades zu sein. Mit seiner Hilfe kann man auch vorausberechnen, wann das Längenwachstum abgeschlossen sein wird und, wenn man die gegenwärtige Größe des Kindes hinzuzieht, sogar eine Prognose für die endgültige Größe stellen.

Die Pubertät wird, wie bereits beschrieben, in die Prämenarche, Menarche und Adoleszenz eingeteilt.

Mit Beginn der Prämenarche - etwa um das 8. Lebensjahr herum, mit einem Spielraum um 2 - 3 Jahren nach oben zeigen sich dann die ersten proliferativen Veränderungen am Vaginalepithel. In dem bis dahin atrophischen Zellbild werden zunächst kleine, später auch große Intermediärzellen und Superfizialzellen sichtbar. Das Auftreten der verschiedenen Zelltypen nebeneinander ähnelt sehr dem Mischbild nach der Menopause. Nach 2 - 3 Jahren können schon rhythmische Veränderungen am Vaginalepithel beobachtet werden, in dem manchmal Zellen aus den oberen Schichten überwiegen, teilweise kleine Intermediärzellen und Parabasalzellen (Sonnek). Die Länge dieser sog. Zyklen ist sehr variabel und unregelmäßig. Mit sich nähernder Menarche wird die Proliferation immer höher und die Parabasalzellen verschwinden schließlich ganz.

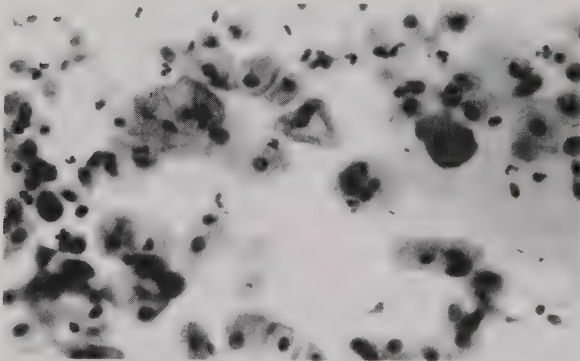
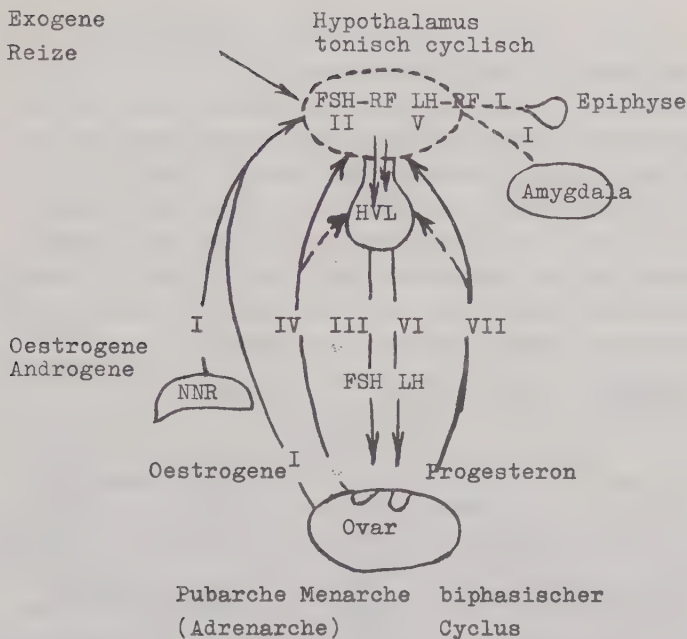


Abb.3  
Beginnende Pro-  
liferation vor  
der Menarche

Diesen zytologischen Veränderungen entspricht die Zunahme der Hormonfreisetzung in diesem Alter.

Zur Veranschaulichung der Entwicklungsstadien der Pubertät im gonadalen Regelsystem soll nun eine hypothetische Vorstellung über Auslösung und Ablauf der Pubertät im hypothalamisch-hypophyseotrogen-gonadotrop-gonadalen Regelkreis nach Lauritzen helfen.



- I. Sensibilisierung des Hypothalamus durch kleine Mengen adrenaler Sexualsteroiden (Adrenarche) und kleine Mengen Oestrogene aus dem Interstitium des Ovars. Hemmung der hypophyseotropen Areale des Hypothalamus durch Amygdala und Epiphyse.
- II. Infolge Herabsetzung der Sensibilitätsschwelle des Hypothalamus für Oestrogene durch Repression der Hemmzentren, Zunahme der FSH-Freisetzungstätigkeit.
- III. Tonische FSH-Sekretion mit Stimulierung des Follikelwachstums und der Oestrogenbildung (monophasischer Zyklus).
- IV. Bei ausreichend hohem Oestrogenspiegel funktionierende Rückkopplung zum Hypothalamus.
- V. Tonische und zyklische LH-Freisetzung.
- VI. Ovulation, Gelbkörperbildung, Progesteronproduktion (biphasischer Zyklus).

VII. Bei ausreichender Progesteronbildung Rückkopplung zur LH-Freisetzung und Sekretion.

Wie es aus dieser Hypothese ersichtlich ist, sind die endokrinologischen Abläufe sehr komplex und basieren teilweise auf Vermutungen. Sicher ist, daß die Hormonwerte beachtlich ansteigen. Die FSH-Sekretion steigt um das 2,5 fache an, die LH sogar bis zum 10 fachen. Erwachsenenwerte sind erst mit 14 - 16 Jahren erreicht. In einer Tabelle (nach Lauritzen) wurden die normalen Gonadotropinwerte zusammengestellt. (Radioimmunoassaymethode)

Radioimmunoassay, IE HMG 2IRP, 9 - 14 Jahre

| FSH     |                                    | LH               |                       |
|---------|------------------------------------|------------------|-----------------------|
|         | 2,5-40 Franchimont, 1966           | 14,6             | Franchimont, 1966     |
|         | 2,6 (2,6-3,6) Faiman u. Ryan, 1967 | 12,48            | Faiman u. Ryan, 1967  |
|         | 3,3-35 Midgley, 1967               | 6                | Midgley, 1967         |
| Plasma  | 10,1 (5,6-18,5) Saxena et al. 1968 | 10,2 (2,5-15)    | Saxena et al. 1968    |
|         | 4,0 (2-8) Kenny et al. 1968        | 3,0 (0-7)        | Kenny et al. 1968     |
| mIE/ml  | 4,5 $\pm$ 0,9 Raiti u. Davis, 1969 | 10,24 (4,8-12,8) | Odell et al. 1967     |
|         | 15,0 Taymor, 1968                  | 8,0              | Taymor et al. 1968    |
|         |                                    | 0-5,6            | Schalch et al. 1968   |
|         |                                    | 4,8 $\pm$ 1,2    | Johannson et al. 1969 |
|         |                                    | 2,8              | Yen et al. 1969       |
| Urin    | 5,0 $\pm$ 0,9 Raiti u. Davis, 1969 | 10-50            | Wilde et al. 1965     |
| IE/24 h |                                    | 10-30            | Bagshave et al. 1966  |

Die hypophysären Gonadotropine stimulieren ihrerseits wiederum die Produktion von Oestrogenen im Ovar. Der ansteigende FSH Spiegel ruft das Wachstum der Follikeln hervor, ihre Reifung, die Inkretion von Oestrogenen, den Follikelsprung, die Luteinisierung und die Produktion von Progesteron im Gelbkörper von ICSH im Zusammenwirken mit FSH. Die Oestrogenwerte steigen in der Prämenarche um das 6 - 8 fache an. Auch die Androgenausscheidung steigt in der Pubertät steil an. Die Ursache welche diesen Anstieg bewirkt, ist bis heute nicht klar, es werden verschiedene Theorien vertreten. Tanner vertritt die Ansicht, daß die vermehrte Abgabe von Androgenen aus der Nebennierenrinde nicht von ACTH abhängig sein kann, denn ACTH verursacht eine erhöhte Corticoidsekretion, diese wurde aber nur in sehr geringen Mengen in der Pubertät gefunden. Er nimmt an, daß es für die Androgensekretion ein bis jetzt noch unbekanntes hypophysäres Hormon geben muß, er nennt es "adrenarche hormone", oder daß irgendetwas anderes die Reaktion der Nebennieren auf den ACTH-Reiz beeinflusst. Albright et al. vertreten die Meinung, daß LH bzw. ICSH derjenige Faktor der Adenohypophyse sei, von dem die Adrenarche abhängt. Dieses Hormon (Androgen) ist für das Längenwachstum sowie für die Entwicklung der Scham- und Axillarbehaarung verantwortlich.

Die 17-Ketosteroidausscheidung steigt ab dem 9. Lebensjahr ebenfalls an, es werden Werte von 3,2 - 3,7 mg/24 h und bis zum 15. Lebensjahr 7,5 mg/24 h erreicht (Heinz und Hoyne).

Die äußerlich erkennbaren somatischen Veränderungen sind eben Ausdruck hormoneller Wirkungen der Oestrogene und des Progesterons. Ebenso tragen die Androgene ihren Teil dazu bei. Die Reihenfolge, in der die Reifezeichen der Mädchen auftreten, wird nicht konstant eingehalten. Fast immer aber geht die Thelarche der Pubarche voran (Schwenk).

Die Stadien nach Tanner eingeteilt sind derzeit die verbreitetsten. Er unterteilt sowohl die Thelarche als auch die Pubarche in 5 Stadien.

Die Stadien der Thelarche:

- I. Präadoleszenz: Erhebung nur der Mamille.
- II. Knospenbruststadium: Vortreten der Brust und der Mamille als kleiner Hügel, Vergrößerung des Areolardurchmessers.
- III. Weitere Vergrößerung und Vorwölbung der Brust und Areola deren Konturen nicht voneinander abgesetzt sind.
- IV. Vortreten der Areola und der Mamille, die nunmehr über der Vorwölbung der Brust eine sich absetzende zweite Vorwölbung bildet.
- V. Mature Stufe. Nur die Mamille tritt über die Kontur der Brust hervor, während die Areola wieder in die Kontur der Brust zurückgetreten ist.

Die Mammaentwicklung beginnt im Durchschnitt mit etwa 10 <sup>6</sup>/12 Jahren, jedoch braucht eine Entwicklung im 8. Lebensjahr einerseits oder im 13. andererseits noch nicht pathologisch zu sein. Die Pubarche beginnt im allgemeinen mit dem 12. Lebensjahr. (Streubereich 9 <sup>6</sup>/12 bis 14 Jahre). Auch diese Entwicklung zeigt 5 Stadien.

- I. (Vorpubertät): die Behaarung in der Schamregion unterscheidet sich nicht von derjenigen der übrigen Bauchhaut.
- II. Spärliches Wachstum einzelner pigmentierter, längerer, anfangs glatter, bald etwas gekräuselter Haare, anfänglich im Bereich der großen Labien.
- III. Behaarung beträchtlich dunkler, größer und stärker gekräuselt. Spärliches Haarfeld über dem gesamten Schamdreieck. Erst in diesem Stadium ist die Schambehaarung auf der schwarz-weiß-Fotografie zu erkennen.

- IV. Die Behaarung ähnelt jetzt ganz dem Erwachsenentyp, das Haarfeld ist aber noch erheblich kleiner.
- V. Schambehaarung wie bei der erwachsenen Frau. Das Haarfeld ist meist nach oben horizontal begrenzt (femininer Typ). Die Behaarung greift seitlich auf die Oberschenkelregion über, aber meist nicht auf die linea alba.

Die Axillarbehaarung tritt meistens 1/2 Jahr nach Beginn der Schambehaarung auf.

Der Zeitpunkt der Menarche kann nicht starr festgelegt werden. Hierbei spielen soziale, rassische und genetische Einflüsse eine wichtige Rolle. Das Klima ist jedoch offenbar von geringerem Einfluß auf das Menarchealter.

Interessanterweise erfährt man von Amundsen, daß bereits im klassischen Griechenland und in Rom das Menarchealter um das 14. Lebensjahr war. Nach dem II. Weltkrieg scheint eine Akzeleration aufgetreten zu sein, diese Entwicklung stagniert, und das Menarchealter liegt heute in der Bundesrepublik um 12 <sup>6</sup>/12 bis 13. Lebensjahr.

Botella-Illusià machte eine Zusammenstellung des Menarchealters in verschiedenen Ländern. Man muß jedoch gleich dazu sagen, daß die Ergebnisse älteren Datums sind, und zwar aus der Zeit zwischen 1935-1947.

| Autor       | Land         | Anzahl der Fälle | Durchschn. alter |
|-------------|--------------|------------------|------------------|
| Engelmann   | USA          | 19.405           | 13 Jahre 9 Mon.  |
| Rosi Doria  | Italien      | 31.659           | 14 Jahre 3 Mon.  |
| Yamasaki    | Japan        |                  | 14 Jahre 10 Mon. |
| Doktor      | Ungarn       | 9.600            | 15 Jahre 4 Mon.  |
| Schafer     | Deutschland  | 11.550           | 15 Jahre 7 Mon.  |
| Grusdeff    | Rußland      | 10.000           | 15 Jahre 8 Mon.  |
| Rodserwitch | Nord-Rußland | 12.000           | 16 Jahre 5 Mon.  |
| Botella     | Spanien      | 10.000           | 13 Jahre 3 Mon.  |
| Maranon     | Spanien      |                  | 13 Jahre 6 Mon.  |

Tscherne machte die Feststellung, daß bei sozial höher gestellten Gruppen die Menarche früher eintritt. Er beobachtete auch die Menarcheverschiebungen in den letzten 40 Jahren in Belgien und stellte fest, daß das Menarchealter bei den Jahrgängen 1925-1929 um 14 Jahre und 4 Monate liegt, in den folgenden Jahren ständig um Wochen bis Monate früher eintritt und beim Jahrgang 1955-1959 bei 13 Jahre liegt.

Auch Schwenk bringt eine Tabelle, die etwas neueren Datums ist, ( siehe Datum unten) und aus der, im Vergleich zur Tabelle von Botella-Llusià bereits eine Verschiebung ersichtlich ist.

| Land                      | Autor                       | N     | Mittelwert       | Bereich |
|---------------------------|-----------------------------|-------|------------------|---------|
| Schottland<br>(Edinburgh) | Kenhedy 1933                | 10219 | 15,03 $\pm$ 1,7  |         |
| Südengland                | Wilson u.<br>Sutherland 50  | 2590  | 13,49 $\pm$ 1,91 | 9-18    |
| Jugoslavien               | Skerly 1950                 | 1709  | 13,41 $\pm$ 0,02 | 11-19   |
| Südafrika<br>(weiß)       | Fortes, Kark<br>Ellis 54-63 | 2291  | 14,65 $\pm$ 1,79 | 9-21    |
| Philadelphia              | Mazer u. Israel             | 3014  | 13,2             | 11-16   |
| Berlin                    | Grimm 1952                  | 3000  | 13,2             |         |
| Finnland                  | Simmel 1952                 | 3075  | 14,3 + 1,1       |         |
| USA                       | Kinsey 1953                 | 5770  | 13,1 $\pm$ 1,2   | 9-18    |

Wie eingangs bereits erwähnt, ist mit Eintritt der Menarche noch keineswegs die volle Geschlechtsreife erreicht. Obwohl zu diesem Zeitpunkt das Vaginalepithel ein oestrogenbeeinflusstes Bild bietet (große Intermediärzellen und Superfizialzellen), sind die Zyklen zunächst für 2 - 4 Jahre meist monophasisch, erst mit 17 - 19 Jahren ist die volle Geschlechtsreife erreicht ( biphasische Zyklen).

Zum Abschluß soll eine Übersicht (Heinz und Hoyne) die Kriterien der Reife auf einen Blick zeigen.

| Lebensalter<br>(Jahre)                  | 6          | 7 | 8   | 9   | 10                 | 11  | 12 | 13 | 14 | 15              | 16  | 17  |
|-----------------------------------------|------------|---|-----|-----|--------------------|-----|----|----|----|-----------------|-----|-----|
| Menarche                                |            |   |     |     |                    |     |    |    |    |                 |     |     |
| Zytologie                               | ← Atrophie |   |     |     | → oestrogenes Bild |     |    |    |    | Bild des Zyklus |     |     |
| Arborisationstest<br>Dörerlein Stäbchen | ∅          | ∅ | ∅   | ∅ + | ∅ +                | (+) | +  | +  | ++ | ++              | ++  | ++  |
| Uterus                                  | ⊖          | ⊖ | ⊖   | ⊖   | ⊖                  | ⊖   | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊖               | ⊖   | ⊖   |
| Mammae                                  | ⊖          | ⊖ | ⊖   | ⊖   | ⊖                  | ⊖   | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊖               | ⊖   | ⊖   |
| Pubeshaar                               | ∅          | ∅ | ∅ + | +   | +                  | +   | +  | +  | ++ | ++              | +++ | +++ |
| Axillarhaar                             | ∅          | ∅ | ∅   | (+) | (+)                | +   | +  | +  | +  | ++              | ++  | ++  |

Somit wäre die normale Entwicklung der Kinder abgeschlossen.

## E i g e n e     U n t e r s u c h u n g e n

### Methodik

Das Krankengut, das dieser Arbeit zugrunde liegt, kam vorwiegend aus der endokrinologischen Sprechstunde der Hautnervischen Kinderklinik, die Auswertung der hormonellen Abstrichpräparate erfolgte im zytologischen Labor der I. Universitätsfrauenklinik. Dabei handelte es sich insgesamt um 141 Mädchen, von denen in den Jahren 1969 - 1973 262 Vaginalabstriche entnommen wurden.

### Technik

Die Abstrichentnahme erfolgte blind, d.h. ohne Vaginoskop oder Spiegeleinstellung. Das auf einen Objektträger aufgebraachte Material wurde in Alkohollösung fixiert, und nach der Methode von Papanicolaou gefärbt. Man hat dann die Proliferation des Vaginalepithels mit Hilfe des Reifungsindex (=Maturation-Index, bzw. MI) bestimmt. Dazu zählten wir pro Abstrich 200 Zellen aus und differenzierten folgende Epithelschichten: Parabasalzellen, kleine Intermediärzellen, große Intermediärzellen und Superfizialzellen. Die Dokumentation erfolgte dann in folgender Weise: z. B. MI: 30/41/26/3, das heißt also, daß von 100 Zellen 30 Parabasalzellen, 41 kleine Intermediärzellen.... usw. waren.

Außer dem Reifungsindex wurden entzündliche, degenerative sowie bakterielle Erscheinungen festgehalten und der Eosinophilie-Index (= EI) notiert.

### Ergebnisse

Nach eingehenden Untersuchungen konnten bei unseren 141 Mädchen folgende Diagnosen gesichert werden: (Tab. I.)

Tabelle I

| Diagnose                                         | Zahl der Fälle |
|--------------------------------------------------|----------------|
| Prämatüre Thelarche                              | 62             |
| Pubertas praecox vera                            | 32             |
| Pseudopubertas praecox                           | 9              |
| Hämorrhagische Vaginitis<br>oder Fluor vaginalis | 15             |
| Beginnende Pubertät<br>(nach dem 8. Lebensjahr)  | 13             |
| Hypophysärer Minderwuchs                         | 1              |
| Cushing-Syndrom                                  | 1              |
| Multipler Gen-Schaden                            | 1              |
| Hypophyseninsuffizienz                           | 1              |
| Gregg-Syndrom                                    | 1              |
| AGS                                              | 1              |
| Postvakzinale Encephalopathie                    | 1              |
| Turner-Syndrom                                   | 1              |
| Zerebrales Anfallsleiden                         | 1              |
| Zwitter                                          | 1              |
| Gesamt                                           | 141            |

Im Nachfolgendem sollen nun die Hauptdiagnosen im Einzelnen besprochen werden.

Prämatüre Thelarche

Da die größte Gruppe durch die prämatüre Thelarche repräsentiert wird, soll sie gleich am Anfang der Ergebnisbesprechung stehen.

Die Tabelle II zeigt die einzelnen Parameter, die zu der Diagnosestellung führten.

Tabelle II

Prämatüre Thelarche. Von 1969 bis 1973

| Fälle | Brustent-<br>wicklung | Zytologie | Ossifik.alter | Gonadotrop. |
|-------|-----------------------|-----------|---------------|-------------|
| 11    | +                     | -         | -             | -           |
| 12    | +                     | -         | Ø             | -           |
| 5     | +                     | -         | -             | Ø           |
| 8     | +                     | -         | Ø             | Ø           |
| 3     | +                     | -         | +             | -           |
| 3     | +                     | -         | -             | +           |
| 1     | +                     | Ø         | -             | -           |
| 1     | +                     | Ø         | +             | -           |
| 1     | +                     | Ø         | +             | Ø           |
| 1     | +                     | +         | -             | Ø           |
| 13    | +                     | +         | -             | -           |
| 2     | +                     | Ø         | Ø             | -           |
| 1     | +                     | -         | +             | Ø           |

62

+ pos.,erhöht,beschleunigt

- neg.,o.B. (im Normbereich), atrophisch

Ø nicht durchgeführt oder nicht verwertbar

Von den 62 Kindern waren 38 nicht älter als 4 Jahre, und 15 waren zwischen 5 und 8 Jahre alt. Dieses Ergebnis unterstreicht die früher schon bekannte Tatsache, daß die prämatüre Thelarche hauptsächlich bei sehr kleinen Mädchen vorkommt, im späteren Lebensalter ist sie bereits Zeichen einer beginnenden Pubertät oder sonstiger pathologischer Entwicklungen. In 43 Fällen zeigte die Zytologie eindeutig ein dem Alter entsprechendes, atrophisches Bild. In 5 Fällen konn-

ten die Abstriche wegen schlechter Anfärbbarkeit oder mangelndem Zellmaterial nicht verwertet werden; bei diesen Patienten wurde um eine Wiederholung des Abstriches gebeten, die aber leider nicht erfolgte. Hier stützte sich die Diagnose vornemlich auf die Klinik und die anderen Laboruntersuchungen.

Von besonderem Interesse sind die 14 Fälle, bei denen im zytologischen Präparat ein gewisser Zellaufbau festgestellt werden konnte. Keiner dieser Abstriche zeigte allerdings ein maximal aufgebautes Epithel mit vorwiegend oberen Zellschichten und fehlenden Parabasalzellen. Die Skala reichte bei den Parabasalzellen von mindestens 10 %- 80 % dieser Zellart, und das höchst aufgebaute Vaginalepithel zeigte bei 20 Parabasalzellen 60 kleine Intermediärzellen, 15 große Intermediärzellen und 5 Superfizialzellen. (Abb.4 S.46) Diese Kinder waren alle zwischen 1 und 2 Jahre alt, (eines sogar nur 10 Monate) und wurden wegen erheblicher Brustdrüzenschwellung zum Arzt gebracht. Da die Zytologie in allen 14 Fällen eine Oestrogenisierung des Vaginalepithels zeigte, wurden bei ihnen Kontrolluntersuchungen gemacht. Bei allen 14 Kindern zeigte sich die Tendenz einer Rückläufigkeit des Prozesses, so daß man annehmen muß, daß hier ein temporärer Schub von Oestrogenausschüttung stattgefunden hat, dessen Ursache nicht geklärt werden konnte. Auch diejenigen Fälle, die eine Beschleunigung des Ossifikationsalters aufwiesen, wurden mehrfach kontrolliert; diese Beschleunigung machte jedoch keine weiteren Fortschritte. Bei den 3 Mädchen mit den erhöhten Gonadotropinwerten konnte bei späteren Untersuchungen ein normaler kindlicher Wert nachgewiesen werden.

#### Pubertas praecox vera

Die zweitgrößte Gruppe, bei der eine zytologische Untersuchung durchgeführt wurde, bestand aus 32 Mädchen mit Pubertas praecox. Vor allem in dieser Gruppe ergab die Zytolo-

gie den letzten und gleichzeitig ausschlaggebenden Beweis der Diagnosestellung. Sie zeigte starke Oestrogeneffekte, in manchen Abstrichen war der Aufbau sogar so hoch wie in der Geschlechtsreife. Tabelle III veranschaulicht das Krankheitsbild:

Tabelle III

Pubertas praecox vera. Von 1969 bis 1973

| Fälle | Geschlechts-<br>merkmale | Zytologie     | Ossifik.<br>alter | Gona-<br>dotrop. | Blutg. |
|-------|--------------------------|---------------|-------------------|------------------|--------|
| 12    | +                        | +             | +                 | +                | 4      |
| 1     | +                        | +             | +                 | -                | -      |
| 1     | +                        | +             | ∅                 | +                | -      |
| 1     | +                        | +             | ∅                 | -                | -      |
| 3     | +                        | kein Zellmat. | +                 | +                | -      |
| 1     | +                        | -             | ∅                 | -                | -      |
| 1     | +                        | -             | +                 | +                | 1      |
| 3     | +                        | +             | ∅                 | +                | 2      |
| 2     | +                        | +             | ∅                 | ∅                | -      |
| 6     | +                        | +             | +                 | ∅                | 1      |
| 1     | +                        | +             | -                 | +                | -      |

32

- 
- + pos., erhöht
  - neg., o.B. (im Normbereich)
  - ∅ nicht gemacht worden

Zytologische Abstriche erst nach Beginn einer Cyprotereonacetatbehandlung

Leider war in drei Fällen nicht genügend Zellmaterial vorhanden, ein weiterer Abstrich wurde aber nicht entnommen. Wie bereits in der Legende erwähnt wurde, waren die Abstriche, die einen dem Alter entsprechenden Epithelaufbau

aufwiesen, nach einjähriger Cyproteronacetat-Therapie abgenommen. Leider gab es keinen Abstrich aus der Zeit vor der Therapie.

Wenn man die Definition und Endokrinologie der Pubertas praecox kennt, nämlich, daß sie eine Oestrogenproduktion- und Sekretion auf Grund einer Gonadotropinproduktion, die weitgehend der der geschlechtsreifen Zeit entspricht, bedeutet, fallen die 3 Fälle mit den negativen Gonadotropinwerten auf. Bei einem Kind (bei dem auch die Zytologie altersentsprechend war) wurde dieser Wert nach einjähriger Cyproteronacetat-Therapie ermittelt. Im zweiten Fall mit negativem Gonadotropinwert, der keineswegs mit den übrigen klinischen Symptomen übereinstimmte, sollte eine Kontrolluntersuchung erfolgen; dieses Kind wurde nicht mehr in die Sprechstunde gebracht. Beim dritten Kind, bei dem der Luteonosticon-Test negativ war, fand sich im Laufe der späteren Untersuchungen ein Hypophysen-Vorderlappen-Adenom (Nelson Tumor).

Die Problematik der Diagnosestellung bei der Pubertas praecox war bis vor Kurzem vor allem die Nachweisbarkeit der Gonadotropinsekretion gewesen. Nur wenige biologische Methoden waren empfindlich genug, um einen relativ niedrigen Gonadotropinspiegel anzuzeigen. "Fehlende" Gonadotropinausscheidung sprach nicht unbedingt gegen das Vorliegen einer Pubertas praecox, erst recht nicht wenn die Zytologie und das Knochenalter gleichzeitig beschleunigt waren. Ebenso kann es bei Kindern mit Schädel läsionen, Tumoren, u.ä. die Gonadotropinausscheidung fehlen und trotzdem zu einer Frühpubertät kommen. Die erst seit kurzem angewandte radioimmunologische Methode zur Gonadotropinbestimmung (in dieser Arbeit erst seit 1972/73) ist die empfindlichste, sie reagiert auf geringste Mengen Gonadotropine. Blizzard fand mit dieser Methode bei einer größeren Zahl von Mädchen mit Pubertas praecox in allen Fällen eine erhöhte FSH und LH Ausscheidung. Man kann sa-

gen, daß die Werte für FSH und LH oder für die Gesamtgonadotropine im Plasma und Urin im Normbereich der natürlichen Pubertät liegen. Die Gonadotropinreleasing Faktoren sind ebenfalls entsprechend erhöht.

Als Ursache konnte bei unseren 32 Mädchen mit Pubertas praecox Folgendes festgestellt werden: bei 4 Mädchen war eine Schädelläsion nach vorausgegangenen Unfällen vorhanden, einmal wurde ein Hamartom, ein anderes Mal ein Nelson Tumor diagnostiziert. Bei den restlichen 26 Mädchen handelte es sich um eine sogenannte idiopathische Pubertas praecox.

In den von uns beobachteten Jahren wurden 18 der Mädchen zunächst halbjährlich klinisch und zytologisch kontrolliert. Dabei zeigte sich stets eine Weiterentwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale sowie ein fortschreitender Aufbau des Vaginalepithels wie in der normalen Prämenarche. 14 der Kinder wurden einer hormonalen Therapie mit Cyproteronacetat unterzogen. Die anfängliche Dosis von 25 mg/die stellte sich alsbald als zu niedrig heraus, so daß die späteren Fälle mit einer Dosis von 50 bis 100 mg/die therapiert wurden.

In 8 dieser 14 Fällen war eine zytologische Verlaufsbeurteilung nicht möglich gewesen, da entweder vor, oder nach der Therapie kein Abstrich gemacht wurde.

Die restliche 6 therapierten Fälle wollen wir jetzt im Einzelnen besprechen, da jeder Fall verschieden ist.

Ein 9 Monate altes Mädchen wurde zunächst wegen leichter Brustdrüsenanschwellung und Pigmentierung der großen Labien zur Untersuchung gebracht. Im Rahmen der ersten Untersuchung stellte sich mit 18/12 ein deutlicher Vorsprung des Knochenalters heraus, das entspricht einer Beschleunigung von 100 %. Ebenso war das Vaginalepithel mit einem MI von 25/40/35/0 für das Alter zu hoch aufgebaut. Die Gonadotropine waren zu diesem Zeitpunkt noch nicht nachweisbar. Eineinhalb Jahre später erreichten die Gonadotropine Wer-

te wie in der Geschlechtsreife. Daraufhin begann man mit einer Cyproteronacetat-Therapie von zunächst 2 x 10 mg. Schon unter dieser geringen Dosierung wurden die Gonadotropine deutlich supprimiert. Da jedoch die Skelettreifung weiter fortschritt, wurde die Dosis auf täglich 50 mg erhöht. Als sich klinisch nach einigen Monaten eine leichte Besserung zeigte, wurde die Erhaltungsdosis auf 37,5 mg reduziert. Dabei zeigten die zytologischen Abstriche zwar die Tendenz der Rückbildung, es wurde aber keine völlige Atrophie erreicht (MI 62/33/5/0). Daß die zunächst von uns gewählte Dosierung zu niedrig gehalten wurde, zeigte sich auch in der Tatsache, daß trotz der guten Suppression der Gonadotropine das 5 Jahre und 11 Monate alte Mädchen immer noch ein Ossifikationsalter von 8 Jahren und 10 Monaten aufwies. Auch die Brustdrüsenentwicklung sowie Wachstum des Uterus gingen weiter.

Im zweiten Fall ging es um ein 5 jähriges Mädchen, das mit ihrem Lebensalter von 63/12 ein Knochenalter von 110,7/12 (!) aufwies. Die Gonadotropine waren deutlich erhöht und auch die Brustdrüsenentwicklung mit einem Durchmesser von 11 cm zeigte einen erheblichen Vorsprung im Verhältnis zum Alter. Die Zytologie zeigte uns mit ausschließlich großen Intermediär- sowie Superfizialzellen und Döderleinflora einen Aufbau wie in der Geschlechtsreife. Unter der sofort begonnenen Therapie mit täglich 25 mg Cyproteronacetat hat zwar im Verlauf des nächsten Jahres die Brustdrüsenentwicklung keine Fortschritte gemacht und auch die Gonadotropinwerte zeigten abfallende Tendenz. Trotzdem kam es in diesem Zeitraum einmal zu einer leichteren, und später zu einer stärkeren Blutung. Nach 2 Jahren war die Progredienz der Pubertät bei der gleichen Therapiedosis nicht aufhaltbar. Zwar traten keine Blutungen mehr auf, jedoch zeigten Knochenalter, (Längenprognose 143 cm Endlänge) Brustentwicklung (fast voll entwickelte Mammae), und Zytologie (MI 18/53/29/0) keine Suppression mehr. Die Dosis wurde jetzt erst auf 50 mg und später sogar auf 75 mg/die erhöht.

Ein weiteres 6 Jahre und 5 Monate altes Mädchen wurde wegen einer Blutung und deutlicher Mammaentwicklung in die Klinik gebracht. Obwohl keine Gonadotropine nachweisbar waren, wies die Zytologie einen deutlichen Oestrogeneffekt auf. Bei einer weiteren Kontrolle nach einem Jahr ohne Therapie hatte das jetzt 7 1/2 jährige Mädchen die Größe einer Zehnjährigen, das Skelettalter einer Vierzehnjährigen und einen normalgroßen Uterus einer geschlechtsreifen Frau. Auch die Zytologie zeigte uns mit einem MI von 0/10/86/4 einen weiteren Aufbau des Vaginalepithels. Die Mammæ waren fast voll ausgebildet. Erst jetzt begann man mit der Cyproteronacetat-Therapie. Ein Jahr später zeigte die Zytologie die Tendenz einer Rückbildung, es waren schon 50 % Parabasalzellen nachweisbar. Daß diese von uns verabreichte Dosis von 25 - 50 mg Cyproteronacetat zu niedrig gewählt wurde, bewies aber die Tatsache, daß trotz des niedrigen Aufbaus des Vaginalepithels ein halbes Jahr später (MI 48/40/9/3) eine Menstrualblutung auftrat. Zu diesem Zeitpunkt konnte bereits auch ein Verschluß der Epiphysenfugen festgestellt werden. Da die Progredienz der Pubertät bereits zu weit fortgeschritten war und diese niedrige Dosierung an Cyproteronacetat keinen Erfolg brachte, wurde die Therapie abgebrochen.

Der nächste Fall ist deswegen ganz interessant, da das knapp 4 Jahre alte Mädchen wegen Blutungen und Brustdrüsenentwicklung bereits unter Gestafortin-Therapie stand (4 Tbl./die). Das Ossifikationsalter war im Vergleich zum Lebensalter um 142 % beschleunigt. Eineinhalb Jahre später trat erneut eine Blutung auf, die sich in den nächsten zwei Monaten in ziemlich regelmäßigem Abstand wiederholte. Die Zytologie bestätigte die Möglichkeit der hormonbedingten Blutungen: MI 0/15/75/10 ! Da auch der Uterus und die Mammæ schon einen ausgereiften Zustand erreichten, der Gonadotropinwert anstieg und das Knochenalter immer noch einen deutlichen Vorsprung zeigte, versuchte

man nun eine Lyproteronacetat-Therapie. Danach zeigte die Zytologie eine Rückbildungstendenz, der MI war 60/34/6/0, klinisch änderte sich bei dem reifen Zustand des Mädchens aber nichts mehr.

Im nächsten Fall geht es um ein zunächst als idiopathische Pubertas praecox diagnostiziertes Krankheitsbild, das sich erst später als ein Hypophysenvorderlappen-Adenom herausstellte. Das knapp 5-jährige Mädchen wurde zunächst wegen deutlicher Entwicklung der Mammæ (4 cm Durchmesser) und Fluor in der Klinik vorgestellt. Die Untersuchung ergab ein Knochenalter von 8 Jahren, der Uterus war stark vergrößert, die Gonadotropine waren zwar nicht nachweisbar, aber dafür fand man überraschend hohe Oestriol- und Oestriolonwerte. Die Sella war unauffällig. Die Zytologie bestätigte mit einem MI von 0/7/70/23 die Hormonwerte. Bei der Kontrolluntersuchung, die 9 Monate später ohne Therapie durchgeführt wurde, war der MI mit 0/0/34/66 noch höher aufgebaut. Das Knochenalter entsprach jetzt sogar schon einer 11-Jährigen, ein normalgroßer Uterus war zu tasten und es konnte jetzt auch eine deutliche Pigmentierung der kleinen Labien beobachtet werden. Jetzt fing man mit der Therapie von täglich 50 mg Lyproteronacetat an. Ein halbes Jahr später war klinisch eine leichte Besserung zu vermerken, auf Drängen der Mutter hin wurde eine Therapie-Pause eingelegt. Prompt trat 10 Tage später eine Blutung auf. Vier Monate später wurde das Kind operiert und zwar nahm man eine Hypophysektomie nach vorausgegangener beidseitiger Adrenalektomie vor. Die Pathologie ergab ein Hypophysenvorderlappen-Adenom (Nelson Tumor). Die Zytologie zeigte postoperativ noch einen deutlichen Oestrogen-effekt. Der MI war 0/6/74/20.

Im letzten Fall geht es erneut um einen von cerebraler Genese. Das vierjährige Mädchen mit Alopecia totalis und Absencen zeigte ein abnormes EEG. Zunächst traten keine endokrine Störungen auf. Ein Jahr später fiel eine Mamma-

entwicklung sowie eine leichte Beschleunigung des Knochenalters auf. Die Zytologie zeigte mit einem Reifungsindex von 0/2/84/14 eine deutliche Oestrogenwirkung am Vaginalepithel an. Acht Monate später waren auch die Gonadotropine erhöht, deswegen beschloß man eine Therapie mit 100 mg Cyproteronacetat täglich. Zwei Monate später ging trotz Weiterentwicklung der Mammae das zytologische Bild etwas zurück, der MI war 3/25/70/2. Jetzt wurde die Therapie abgesetzt, da auch die Gonadotropine gut supprimiert waren. Ein Jahr später beobachtete man eine deutliche Beschleunigung des Knochenalters, sonst blieb das klinische Bild wie vor einem Jahr. Auch die Zytologie verschob sich zugunsten der kleinen Intermediärzellen, der MI betrug 10/70/20/0. Das EEG blieb weiterhin abnorm mit allgemeinen cerebralen Funktionsstörungen.

Abschließend möchten wir noch über einen interessanten Fall berichten, den man wohl als eine temporäre Pubertas praecox ansehen müßte. Ein 13 Monate altes Mädchen wurde wegen Brustdrüsenanschwellung (3- 3,5 cm) in die Sprechstunde gebracht. Die Gonadotropine waren enorm erhöht (50 iE/l). Der Reifungsindex zeigte mit 15/56/30/3 ebenfalls einen deutlichen Oestrogeneffekt. Fünf Monate später war der Abstrich ohne jegliche Therapie fast völlig atrophisch. (86/14/0/0), und nach weiteren 2 Monaten waren auch die Gonadotropine negativ.

#### Pseudopubertas praecox

Unter der Diagnose Pseudopubertas praecox wurden von uns 9 Kinder behandelt. In Tabelle IV sind die diagnostischen Kriterien dieser Fälle zusammengestellt:

Tabelle IV

Pseudopubertas praecox. Von 1969 bis 1973

| Fälle | Geschlechts-<br>merkmale | Zytologie | Ossifik.<br>alter | Gonadotr. | Diagn.                                          |
|-------|--------------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------------------------------------|
| 4     | +                        | +         | +                 | Ø         | Granulosa-<br>zelltumor                         |
| 2     | +                        | +         | Ø                 | Ø         | Granulosa-<br>zelltumor<br>Ov. Tumor            |
| 2     | +                        | +         | Ø                 | -         | Ov. Cyste,<br>Thecazell-<br>tumor               |
| 1     | +                        | +         | +                 | -         | Follikelepi-<br>thelzyste mit<br>Luteinisierng. |

9

+ pos., erhöht

- neg., o.B.

Ø nicht gemacht worden

Wie erwartet, zeigte die Zytologie in allen neun Fällen eine hohe Proliferation des Vaginalepithels an. Bei 5 Kindern traten Blutungen auf. Nach Operation der Tumoren und Zysten gingen die klinischen Symptome der Pseudopubertas praecox zurück. Ein Oestrogeneffekt war mit Hilfe der Zytologie bei 8 Kindern nicht mehr nachweisbar. Nur in einem einzigen Fall zeigte die Zytologie auch nach der Operation eine hohe Oestrogeneinwirkung, und zwar bei einer Follikelepithelzyste mit Luteinisierung. Die Operation bestand aus der Zysten ausschälung am rechten Ovar, sowie einer Keilexcision am linken Ovar.

Wie aus Tabelle IV ersichtlich ist, konnten in keinem der

Fälle trotz des deutlich aufgebauten Vaginalepithels erhöhte Gonadotropinwerte festgestellt werden, da bei diesen Mädchen die Ursache der erhöhten Hormoneinwirkung primär auf hormonproduzierende Ovarialtumoren beruhte. Ausdruck der vorzeitigen Ovarialtätigkeit war die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmalen, die im Gegensatz zu den Pubertas praecox Fällen in der Regel bei der Diagnosestellung noch nicht sehr ausgeprägt erschienen, da dieses Krankheitsbild im allgemeinen eine sehr rasche Entwicklung zeigt.

#### Beginnende Pubertät

13 Kinder wurden von den Eltern zur ärztlichen Untersuchung gebracht, da sich bei ihnen Zeichen einer beginnenden Geschlechtsreife zeigten, die im Vergleich zu ihren anderen Altersgenossinnen etwas verfrüht zu sein schienen. Da aber diese Kinder alle schon das 8. Lebensjahr überschritten hatten, ist diese Entwicklung nicht als etwas Pathologisches im Sinne einer Pubertas praecox zu werten, sondern als Normvariante einer eben nur sehr frühzeitig beginnenden Prämenarche.

#### Tabelle V

8 Jahre und älter, beginnende Pubertät. Von 1969 bis 1973

| Fälle | Geschlechts-<br>merkmale | Blutung | Zytologie | Ossifik.<br>alter | Gonado-<br>trop. |
|-------|--------------------------|---------|-----------|-------------------|------------------|
| 2     | +                        | -       | +         | Ø                 | Ø                |
| 2     | +                        | -       | +         | -                 | Ø                |
| 1     | +                        | +       | -         | -                 | +                |
| 1     | -                        | +       | +         | Ø                 | -                |
| 1     | -                        | Fluor   | +         | Ø                 | -                |
| 1     | +                        | +       | +         | Ø                 | -                |
| 3     | +                        | -       | +         | Ø                 | -                |
| 1     | -                        | +       | +         | -                 | -                |
| 1     | +                        | +       | +         | +                 | +                |

- + pos., erhöht, Blutung bereits eingetreten
- neg., o.B.
- Ø nicht gemacht worden

Bei den differenzialdiagnostischen Untersuchungen zeigte auch in diesen Fällen die Zytologie sich als einer der einfachsten und zuverlässigsten Kriterien. Typisch dafür ist ein Mischbild bei der Vaginalzytologie, das sonst im übrigen Leben eines weiblichen Individuums kaum mehr in dieser Form vorkommt. Es finden sich dabei alle Zellschichten in einem Abstrich, von Parabasalzellen bis zu den Superfizialzellen, wobei je nach Dauer der Prämenarchesituation die unteren oder oberen Zellschichten vorherrschen. Nur in einem Fall war das Bild völlig atrophisch, es könnte sein, daß in diesem Fall das Präparat verwechselt worden ist, da bei diesem Mädchen die Gonadotropine erhöht waren und sie Blutungen im 4 - Wochen Rhythmus hatte.

#### Entzündungen ( Fluor und hämorrhagische Vaginitis)

15 Kinder wurden in die Sprechstunde gebracht, da bei ihnen die Eltern einen starken Fluor oder gar Blutung bemerkten. In allen diesen Fällen konnte die Zytologie sehr schnell eine hormonelle Ursache ausschließen, da der Vaginalabstrich keine proliferativen Veränderungen zeigte, dafür aber deutliche Entzündungszeichen. Die Diagnose wurde weiterhin durch die nicht erhöhten Gonadotropine und durch die altersgemäße Ossifikation bestätigt. (Abb.7 S.47)

#### Tabelle VI

Entzündungen. Von 1969 bis 1973

| Fälle | Blutung | Zytologie | Entzündg. | Gonadotrop. | Ossifik. |
|-------|---------|-----------|-----------|-------------|----------|
| 4     | +       | -         | +         | -           | -        |
| 2     | Fluor   | -         | +         | -           | Ø        |
| 2     | Fluor   | -         | +         | Ø           | Ø        |
| 1     | +       | -         | -(!)      | Ø           | Ø        |

Tabelle VI (Fortsetzung)

Entzündungen

| Fälle | Blutung | Zytologie | Entzündg. | Gonadotrop. | Ossifik. |
|-------|---------|-----------|-----------|-------------|----------|
| 2     | Fluor   | -         | +         | Ø           | Ø        |
| 1     | +       | -         | +         | -           | Ø        |
| 1     | +       | -         | +         | Ø           | Ø        |
| 1     | +       | -         | +         | -           | -        |
| 1     | +       | -         | +         | Ø           | -        |

15

+ pos., entzündliches Bild, Blutung

- neg., atrophisches Bild (zyt.)

Ø nicht gemacht worden

In einem Fall zeigte die Zytologie weder eine Entzündung (!) noch einen erhöhten Vaginalzellaufbau. Daraufhin wurde nach erneuter klinischer Untersuchung die ursprünglich gestellte Verdachtsdiagnose korrigiert. Als Blutungsursache fand man eine Rhagade am After. In einem anderen Fall war die Ursache der Blutung ein Fremdkörper, der entfernt wurde. Sonst beruhten die Blutungen auf entzündlicher Basis. Bei den 6 Kindern mit Fluor und massiven Entzündungszeichen deutete die Enddiagnose auf Vulvovaginitis.

Vaginale Blutungen

Im folgendem Abschnitt wollen wir zusammenfassend nochmals alle Fälle betrachten, die unter dem Erscheinungsbild einer vaginalen Blutung zu Abklärung in die Klinik kamen. Obwohl diese Mädchen schon in den früheren Abschnitten (z.B. Pubertas praecox, hämorrhagische Vaginitis, etc.) abgehandelt wurden, möchten wir sie noch ein-

mal einander gegenüberstellen, da eine vaginale Blutung im Kindesalter besonders für die Eltern stets ein sehr beunruhigendes Ereignis ist, auf der anderen Seite gerade hierbei die Vaginalzytologie zu einer schnellen Diagnosestellung führt.

Insgesamt handelt es sich hier um 27 Fälle, die eben wegen einer vaginalen Blutung in die Klinik gebracht wurden. Hiervon konnten 9 Fälle sogleich mit Hilfe der Zytologie als nicht hormonell klassifiziert werden, da der Abstrich eine völlige Atrophie zeigte (siehe Tab. VI und VII). Massive entzündliche Erscheinungen mit Leukozyten führten zu der Diagnose "hämorrhagische Vaginitis". In 5 Fällen, bei denen bereits Hormoneinfluß zu sehen war (und zwar waren Proliferationen bis in die oberen Schichten zu sehen), kam man zu der Enddiagnose "beginnende Pubertät", da diese Kinder 8 Jahre und älter waren. Bei den restlichen 13 wesentlich jüngeren Mädchen fand man ebenfalls eine beachtliche Oestrogenisierung des Vaginalepithels. Durch weitere Untersuchungen konnten dann die Kinder in 8 Fällen als echte, idiopathische Pubertas praecox - Fälle diagnostiziert werden, bei den übrigen 5 handelte es sich, wie früher bereits schon dargestellt (Tab. IV) um eine Pseudopubertas praecox. Diese 27 Fälle mit vaginalen Blutungen sollen nun auch in einer Tabelle veranschaulicht werden.

#### Tabelle VII

##### Vaginale Blutungen

| Fälle | Zytologie | Entzündung | Gonadotr. | Ossifik. | Diagnose              |
|-------|-----------|------------|-----------|----------|-----------------------|
| 9     | -         | +          | -         | -(Ø)     | Hämorrh.<br>Vaginitis |
| 5     | +         | -          | -/+       | Ø        | Beginnende Pubertät   |

Tabelle VII (Fortsetzung)

Vaginale Blutungen

| Fälle | Zytologie | Entzündung | Gonadotr.      | Ossifik. | Diagnose  |
|-------|-----------|------------|----------------|----------|-----------|
| 8     | +         | -          | +              | +        | PP vera   |
| 5     | +         | -          | +/ $\emptyset$ | +        | Pseudo-PP |
| 27    |           |            |                |          |           |

+ pos., erhöht

- neg., o.B.

$\emptyset$  nicht gemacht worden

Kasuistik einiger interessanten Fälle.

Zum Abschluß sollen noch 10 Einzelfälle kurz besprochen werden, die nicht in die bisher abgehandelten Diagnosegruppen einzuordnen waren.

1. Bei einer 14-jährigen Patientin wurde ein hypophysärer Minderwuchs diagnostiziert. Eine deutliche Retardierung des Skelettwachstums war zu beobachten, das bei einem Lebensalter von 168/12 nur ein Ossifikationsalter von 116/12 aufwies. Sie wurde mit verschiedenen Hormonpräparaten behandelt, es konnte aber keine Besserung festgestellt werden. Bei einem Lebensalter von 191/12 war das Ossifikationsalter immer noch 116/12. Erst im Alter von 16 Jahren konnte eine Brustdrüsenanschwellung beobachtet werden, und eine leichte Pubesentwicklung zeigte sich an. Die Zytologie wies einen sehr niedrigen Aufbau des Vaginalepithels auf, der MI betrug 85/13/2/0. Ein Jahr später war der Oestrogeneinfluß immer noch unbefriedigend, der Index noch fast unverändert: 61/27/10/2. Es trat noch keine Blutung auf, das Längenwachstum ging auch nicht weiter, die Endlänge wurde auf 151,4 cm geschätzt.

2. Im nächsten Fall war ebenfalls ein Entwicklungsrückstand der Grund, der zum Arzt führte. Das zehnjährige Mädchen wies ein Ossifikationsalter auf, das um zwei Jahre retardiert war. Bei einem Lebensalter von 116/12 betrug das Knochenalter nur 82/12. Da eine leichte Pubesbehaarung zu sehen war, wurde ein Abstrich gemacht um festzustellen, ob bereits vermehrt Hormone produziert werden. Die Zytologie zeigte ein atrophisches Bild mit einem MI von 87/13/0/0. Bei den weiteren Untersuchungen wurde eine Reihe pathologischer Zustände bemerkt, sodaß die Enddiagnose folgendermaßen lautete: Vitium cordis congenitum, valvuläre Pulmonalstenose, Entwicklungsrückstand, Multipler Gen-Schaden, konstitutionelle Abweichung des Skeletts.

3. Ein 11-jähriges Mädchen mit einer einmaligen Blutung von 5 Tage Dauer wurde in die Sprechstunde zur Abklärung gebracht. Der Vaginalabstrich zeigte jedoch einen altersentsprechenden Aufbau. Nach einem stationären Aufenthalt wurde ein Cushing - Syndrom diagnostiziert, das durch eine NNR-Hyperplasie, speziell der Zona fasciculata hervorgerufen wurde.

4. Ein weiteres Kind, das mit 8 Jahren an einem Cranio-pharyngeom operiert wurde und nach der Operation an einem Diabetes insipidus litt, wurde mit 11 Jahren zur Untersuchung gebracht, da sich eine Schwellung der Brüste andeutete. Der zytologische Abstrich konnte mangels Zellmaterial nicht ausgewertet werden. Die Gonadotropine waren negativ. Das Knochenalter war retardiert. Die endgültige Diagnose lautete: Hypophyseninsuffizienz nach Operation eines Craniopharyngeoms mit einer sekundär entstandenen NNR- Insuffizienz.

5. Ein 2 1/2 jähriges Mädchen wurde stationär aufgenommen, da eine Clitorishypertrophie und Pubeswachstum festgestellt wurden. Bei dem geistig und körperlich retardiertem Kind, das ein Gregg-Syndrom mit offenem Ductus Botalli und pul-

monaler Hypertonie aufwies, wurde ein Vaginalabstrich gemacht, da der Verdacht auf ein AGS oder auf einen virilisierenden Tumor der Nebenniere bestand. Die Zytologie war jedoch negativ, der MI betrug 87/12/1/0. Nach weiteren Laboruntersuchungen wurde ein AGS ausgeschlossen. Die Enddiagnose lautete auf multiple cerebrale Störungen.

6. Im nächsten Fall geht es um ein erworbenes AGS bei einem zweijährigen Mädchen. Das Kind kam wegen einer Clitorishypertrophie, einer Vergrößerung der großen Labien und wegen einer starken Pubesentwicklung (Stadium III) zum Arzt. Die Gonadotropinwerte waren ebenso wie die Zytologie dem Alter entsprechend. Der Testosteronwert war für das Alter zu hoch, und die 17-Ketosteroide waren sogar zehnfach erhöht. Nach der Operation eines NNR-Tumors rechts, lautete der histologische Befund auf ein hochgradig atypisches NNR-Adenom.

7. Bei der nächsten Patientin handelt es sich um einen Zwitter, wobei das Kind bei der Geburt als Knabe identifiziert wurde. Im Alter von 12 Jahren wurde eine Chromosomenanalyse durchgeführt, das Ergebnis lautete: XX/XXY. Nach der Operation, wobei der rechte Hoden entfernt und eine Clitorisamputation vorgenommen wurde, wurde auf der linken Seite ein Ovar und eine Tube gefunden, jedoch kein Uterus. Im Alter von 15 Jahren war eine beginnende Pubertät zu vermerken, mit Brustentwicklung, Schambehaarung und normalen Gonadotropinwerten. Auch im zytologischen Abstrich zeigte sich eine Oestrogenwirkung, dieses Hormon mußte also vom rudimentären linken Ovar stammen. Der MI war 0/64/29/7.

8. Das neunjährige Mädchen wurde zu einer Begutachtung nach einer Pockenschutzimpfung in die Klinik gebracht. Das Kind war schwer retardiert, sprach nicht, konnte weder frei sitzen noch stehen, die Muskulatur an Armen und

Beinen war atrophisch (Tetraspastik). Weiterhin wurden eine Mikrozephalie, rechts konvexe Kyphoskoliose der Wirbelsäule, beidseits kaum redressierbare Spitzfüße, Beine in Streckstellung, Arme in Beugstellung noch nicht total fixiert, ein negativer Babinsky-Reflex festgestellt. Die Zytologie zeigte ein atrophisches Bild.

9. Die 14 jährige Patientin brachte man wegen eines Wachstumsrückstandes in die Klinik. Es zeigte sich auch noch keine Mammaentwicklung und der Aufbau des Vaginalepithels war für das Alter ebenfalls zu niedrig. Die Röntgenaufnahme des Kniegelenkes und die Chromosomenanalyse bestätigten den Verdacht eines Turner-Syndroms.

10. Beim letzten Fall geht es um ein Kind mit deutlicher geistiger Entwicklungsverzögerung bei cerebralen Anfällen. Da es gleichzeitig eine beginnende Mamma- und Pubesentwicklung zu beobachten war, ging es in diesem Fall um den Ausschluß eines Pubertas praecox. Im zytologischen Abstrich war jedoch eine völlige Atrophie zu sehen.

Dieses Kind war drei Jahre alt.

## D i s k u s s i o n

Bei der Besprechung hormonzytologischer Untersuchungen im Kindesalter mit Verdacht auf endokrinologische Erkrankungen, stellt sich natürlich als Erstes die Frage nach dem Sinn der Abstriche. Sind sie eine Hilfe in der Diagnosesicherung und wenn ja, mit welcher Sicherheit kann man sich auf ihre Aussage verlassen.

### Methode und Technik

Wie wir bei der Darstellung der Ergebnisse gesehen haben, kann die Zytologie tatsächlich eine bedeutende Hilfe in der Diagnosestellung bieten. Voraussetzung für eine optimale zytologische Beurteilung jedoch ist eine einwandfreie, fehlerlose Entnahmetechnik. Die Zellen müssen von der oberen seitlichen Scheidenwand nach Entfaltung der Scheide mittels eines Spekulums oder anderer speziellen Instrumente entnommen werden. Eine Blindentnahme des Zellmaterials führt häufig zu falschen Ergebnissen, da es hierbei kaum zu vermeiden ist, daß eine mehr oder minder große Anzahl von Zellen vom unteren Scheidenabschnitt bzw. vom äußeren Genitale stammt. Diese Abschnitte zeigen aber einen höheren Zellaufbau als es der eigentlichen hormonalen Situation entspricht.

Im Allgemeinen ist auch schon bei den kleinsten Mädchen die Scheide mit entsprechenden Kinderspekula ohne Schwierigkeiten einzustellen. Im übrigen werden in der Literatur eine Reihe verschiedener sog. Vaginoskope angeboten, die zum Teil auch mit optischen Geräten und Lichtquellen versehen sind. Am brauchbarsten erscheint da z.B. der Vorschlag von Mc Donough, ein "No. 24 French foreoblique panendoscope" verbunden mit einer Lichtquelle zu benützen. Ähnlich ist das von Huber modifizierte Huffmann' Vaginoskop. Der Aufwand ist im Vergleich zur Nützlichkeit der Zytologie nicht groß, wenn man bedenkt, daß der Abstrich

eine große Aussagekraft im Bereich kindergynäkologischer Probleme hat - denkt man z.B. an die Trennung der harmloseren Erscheinung der prämaturen Thelarche von den schwerwiegenderen Problemen der Pubertas praecox oder Pseudopubertas praecox.

### Prämatüre Thelarche

Auch wenn man die prämatüre Thelarche bislang als harmlose Erscheinung, als eine Variante der physiologischen Entwicklung ansah, zeigt es sich, daß auch diese hormonzytologisch kontrolliert werden muß. Denn, die von einigen Autoren vertretene Theorie einer isolierten Oestrogenüberempfindlichkeit des Brustdrüsengewebes kann nicht mehr gehalten werden, seitdem in neuerer Zeit einige Autoren, genauso wie wir, in einem Teil der Fälle eine Oestrogenisierung des Vaginalepithels beobachtet haben. So fanden Silver und Sami mit Hilfe des Urozytogramms bei 15 von 16 Mädchen, allerdings auch bei 6 von 34 unauffälligen kleinen Kontrollpatientinnen Oestrogeneinwirkung am Urothel. Blunck und Mitarbeiter fanden bei 8 von 18 Mädchen und Collet-Solberg und Grumbach bei 9 von 15 Mädchen eine Oestrogenisierung am Vaginalepithel (Schwenk).

Letztere Autoren weisen darauf hin, daß von annähernd 2 Millionen Oocyten des Ovars, die bei der Geburt vorhanden sind, etwa 85 % im späteren Leben eine beginnende Reifung durchmachen, dann zum größten Teil allerdings atretisch werden, und zum geringeren Teil sich in Graafsche Follikel umwandeln, vereinzelt auch mit Zeichen der Luteinisierung (Schwenk). Es erscheint denkbar, daß diese Follikel, vielleicht unter Einfluß geringerer Mengen hypophysärer Gonadotropine, Oestrogene zu bilden in der Lage sind. Wie bereits erwähnt, ist die Bestimmung der hypophysären Gonadotropine ziemlich schwierig, da die biologische Methode zu ungenau ist, bzw. sie nicht in jedem Fall das Vorhandensein der Gonadotropine anzeigt. Mit der radioimmuno-

logischen Methode ist auf diesem Gebiet ein Fortschritt gemacht worden, diese Methode wird aber erst in den letzten Jahren angewandt.

In der vorliegenden Arbeit sind in nur drei Fällen von prämaturer Thelarche die Gonadotropinwerte erhöht (radioimmunologisch bestimmt); eigenartigerweise sind aber gerade bei diesen drei Kindern keine Oestrogeneffekte am Vaginalepithel nachweisbar. Bei späteren Kontrollen waren die Gonadotropine negativ. Von den 62 Kindern mit prämaturer Thelarche hatten 14 eine Oestrogenisierung am Vaginalepithel (das sind 23 %). Alle zeigten nach einigen Monaten eine Tendenz der Rückbildung. Ein Beispiel soll diesen Verlauf veranschaulichen:

Ein 14 Monate altes Mädchen wird wegen auffallender Brustdrüsenentwicklung (rechts 4 cm, links 5 cm) und Pubesentwicklung in die Ambulanz gebracht. Das Knochenalter war mit 15/12 nicht beschleunigt, die Gonadotropine, die 17 OHCS und 17 Ketosteroide waren im Normbereich. Die Zytologie dagegen zeigte eine gesteigerte Proliferation, der MI betrug 40/46/14/0. Zwei Monate später war noch alles unverändert, der MI von 44/40/16/0 war immer noch erhöht. Erst 17 Monate später konnte sowohl klinisch als auch zytologisch eine Rückbildung der Befunde registriert werden. Der Reifungsindex betrug nun 68/27/5/0.

In den restlichen 48 Fällen (=77 %) zeigte die Zytologie eine völlige Atrophie, bei späteren Kontrollen gingen auch die klinischen Symptome zurück. Wie man daraus sieht, kann mit Hilfe der Zytologie gleich eine ernsthaftere hormonelle Erkrankung ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend kann man sagen: typisch für die prämatüre Thelarche ist also nach unseren Ergebnissen die Atrophie im zytologischen Abstrich. Zu beachten sind jene Fälle, die eine leichte Oestrogenisierung des Vaginalepithels zeigen. Stets sind aber hier Parabasalzellen nachzuweisen (mindestens 50 %, im deutlichen Gegensatz zur Pubertas praecox). Diese Fälle sollte man in 3 bzw. 6 monatigen Abständen kontrollieren, wobei in der Regel der zytologische Abstrich

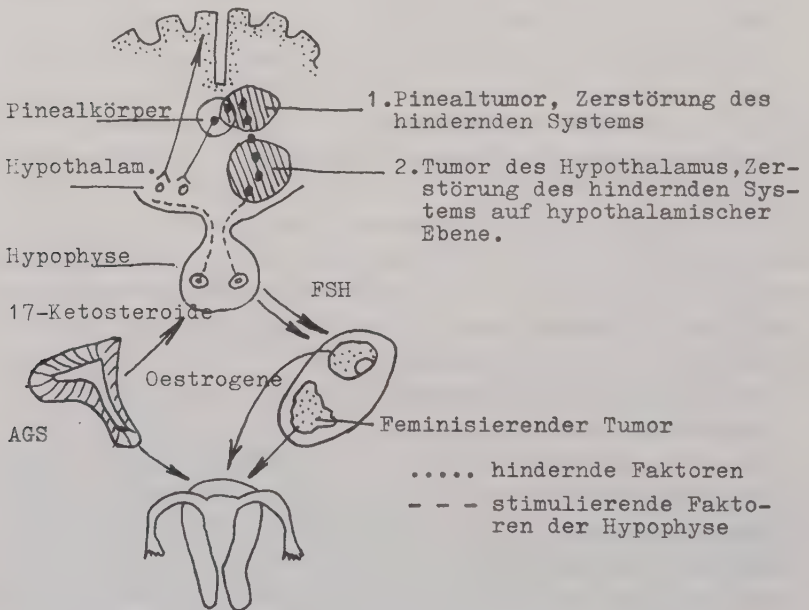
nach einiger Zeit wieder atrophisch wird.

### Pubertas praecox

Ganz anders dagegen bei dem Bild der Pubertas praecox. Hier überwiegen Zellen der oberen Schichten, und in etwa 50 % der Fälle lassen sich überhaupt keine Parabasalzellen nachweisen. Diese Oestrogenisierung ist ein deutliches Zeichen dafür, daß bei den Kindern eine Frühpubertät eingesetzt hat. Die vermehrte Oestrogenproduktion- und Sekretion beruht auf einer Gonadotropinhyperproduktion. Es wurde nämlich festgestellt, daß die im Hypothalamus gebildeten Gonadotropinfreisetzungshormone die Sekretion der hypophysären Gonadotropine FSH und LH stimulieren, welche dann die Gonaden zur Reifung und Oestrogenproduktion anregen. Der Vorgang entspricht dem der normalen Pubertätsentwicklung, ist aber durch einen noch ungeklärten Mechanismus verfrüht.

Die Annahme, daß auch genetische Faktoren eine Rolle spielen, konnte bisher nicht bestätigt werden. Die frühere Auffassung, daß die Pubertät ein plötzlich eintretendes Ereignis ist, konnte durch neuere Tierexperimente widerlegt werden. So wurde an Ratten festgestellt, daß bereits in der Kindheit (also präpuberal) die hypothalamisch-hypophysär-ovarielle Achse nicht vollständig "schläft", da sowohl die Ovarien, als auch die Hypophysen geschlechtlich unreifer Ratten voll funktionieren, sobald sie in reife Tiere implantiert werden (McDonough). Nur herrscht in der Kindheit die sog. negative Rückkopplung vor, d.h., daß die geringen Oestrogenmengen, die bereits sezerniert werden auf die hypophyseotropen Zentren im Sinne einer Hemmung wirken (Lauritzen). Mit zunehmender Reifung nimmt die Empfindlichkeit des Hypothalamus auf das negative feedback-Phänomen ab, es werden Gonadotropine freigesetzt. Demnach stellt die Pubertät (und auch die Frühpubertät) keine neue Aktivität dar, sondern lediglich eine Beschleunigung des normalen Mechanismus. Da die Pubertät also als ein hypotha-

lamisches Phänomen angesehen werden muß, ist die Frühpubertät als eine Störung jenes zu definieren. Diese Störung ist bei Cerebralläsionen gut zu erklären (Tumoren, Hirnverletzungen, angeborene oder erworbene Hirnerkrankungen). Liegt jedoch keine organische Ursache vor, so bezeichnen wir diese Form der Pubertas praecox als idiopathisch. Das folgende Schema von Botella-Llusiá zeigt die verschiedenen Mechanismen, die zu einer Pubertas praecox führen. Für die idiopathische Form findet man jedoch auch bei ihm keine Erklärung.



Auch bei unseren 32 untersuchten Fälle von Pubertas praecox sind manche auf Schädel läsionen oder Tumoren zurückzuführen, wie aus folgender Aufstellung nochmals ersichtlich wird:

|                        |                   |       |
|------------------------|-------------------|-------|
| Pubertas praecox vera: | idiopathisch      | 26    |
|                        | Schädelläsionen   | 4     |
|                        | Hamartom          | 1     |
|                        | Hypophysen Adenom | 1     |
|                        | (Nelson-Tumor)    | <hr/> |
|                        |                   | 32    |

Vergleicht man hierzu die Publikationen anderer Autoren, so sieht man bei allen, daß die idiopathische Pubertas praecox vera, wie bei uns, weitaus an der Spitze steht. So z.B. bei Jolly (in Botella-Llusia: Endocrinology of Woman):

|                               |                         |   |
|-------------------------------|-------------------------|---|
| Idiopathisch, konstitutionell | 33                      |   |
| Cerebral                      | 1.Tumor                 | 1 |
|                               | 2.Meningitis            | 2 |
|                               | 3.Tuberöse Sklerose     | 1 |
|                               | 4.Aangeborene Anomalien | 1 |
| Verschiedenes                 | 1.Weibl.Pseudoherm.     | 7 |
|                               | 2.Albright-Syndrom      | 0 |
|                               | 3.Hepatoblastoma        | 0 |
|                               | 4.Unbekannt             | 5 |

Oder hier noch eine Zusammenstellung von Thandrup:

|                        |                      |     |
|------------------------|----------------------|-----|
| Pubertas praecox vera: | idiopathisch         | 401 |
|                        | organische Prozesse  | 10  |
|                        | Hypothal.Läsionen    | 10  |
|                        | andere cerebr.Lokal. | 7   |
|                        | Hypophysenzumor      | 1   |
|                        | Albright-Syndrom     | 33  |

In all unseren 32 Fällen von Pubertas praecox vera war eine deutliche Oestrogenisierung des Vaginalepithels zu sehen. Je nach Dauer und Ausprägung der klinischen Erscheinungen findet man die unterschiedlichsten Zellbilder. Anfangs trifft man noch auf hormonzytologische Bilder, bei denen man sämtliche Zelltypen von der Parabasalzelle bis zu

den Intermediärzellen nebeneinander sieht. Man spricht vom sog. "Mischtyp". Mit zunehmender Oestrogenisierung werden die Zellen größer und polygonal, während das Zytoplasma sich acidophil anfärbt und transparent erscheint. Umgekehrt verkleinern sich die Kerne und werden pyknotisch. Später kann man sogar schon rhythmische Veränderungen am Vaginalepithel beobachten, die aber noch sehr unregelmäßig sind. Je näher der Zeitpunkt der Menarche heranrückt, um so höher wird die Proliferation und die Parabasalzellen verschwinden schließlich ganz. Die zwei wesentlichsten Vorteile der vaginalzytologischen Untersuchungen dieser Fälle bestehen darin, daß erstens trotz der heutigen hormonanalytischen Möglichkeiten das Vaginalepithel immer noch der empfindlichste Parameter bei sehr niedrigen Oestrogenwerten ist, da die quantitative Messung dieses Hormons im Blut und Urin, gerade im Bereich der untersten Werte immer noch zu den schwierigsten Bestimmungen zählt. Der zweite Vorteil der Zytologie ist, daß man hiermit eine Möglichkeit besitzt den Oestrogeneffekt am Scheidenepithel mit einfachen Mitteln fortlaufend zu kontrollieren.

Ebenso problematisch war bisher der sichere Gonadotropinnachweis. Definitionsgemäß müßten wir bei allen Mädchen mit Pubertas praecox vera erhöhte Gonadotropinwerte finden. Tatsächlich ist uns dies jedoch nicht in allen unseren Fällen gelungen. Dies dürfte jedoch in erster Linie damit zusammenhängen, daß die zu diesem Zeitpunkt benützten Bestimmungsmethoden zu ungenau waren, und erst ab 1972 die viel empfindlichere radioimmunologische Methode zur Anwendung kam. Diese Schwierigkeit sehen wir auch bei anderen Autoren. So berichten z.B. Donovan und Van der Werff Bosch von einem 4 jährigen Mädchen, bei dem bereits bei der Mammaentwicklung 1 1/2 Jahre vor der Menarche Gonadotropine im Urin gefunden wurden, andererseits von einem 5 jährigen Mädchen, bei dem erst nach Eintritt der Menarche Gonadotropine nach-

gewiesen werden konnten, kurz vorher und gleichzeitig mit der Menarche dagegen nur negative Ergebnisse vorlagen. Auf die klinische Symptomatik der Pubertas praecox soll hier nicht näher eingegangen werden, da dies zu weit führen würde. Zur Vervollständigung des Krankheitsbildes soll nur die vorzeitige Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale und das enorm beschleunigte Knochenwachstum mit frühzeitiger Schließung der Epiphysenfugen erwähnt werden.

#### Therapie der Pubertas praecox

Die Therapie der Pubertas praecox ist im allgemeinen noch nicht befriedigend. Sie zielt im wesentlichen darauf ab, die Gonadotropin- und Oestrogensekretion durch Gestagene oder Antiandrogene zu hemmen. Eine Übersicht über die zur Zeit üblicherweise zum Einsatz kommenden Hormone und ihre Dosierung gibt folgende Aufstellung (Lauritzen):

|                          |                                         |
|--------------------------|-----------------------------------------|
| Megestrolacetat          | 10 mg/die                               |
| Medroxyprogesteronacetat | 10 mg/die oder 150 mg i.m.<br>pro Woche |
| Cyproteronacetat         | 50 bis 200 mg/die                       |
| Chlormadinonacetat       | 10 mg/die                               |

Alle diese Präparate zeigen einen mehr oder minder guten Effekt hinsichtlich der Rückbildung der sekundären Geschlechtsmerkmalen und der Sistierung der eventuell schon vorhandenen Menstruationsblutungen (Hubble). Ebenso zeigen hormonanalytische Untersuchungen eine Verminderung der vor der Therapie erhöhten FSH, LH und Oestrogenwerten. Wie nach diesen Befunden zu erwarten ist, werden im Laufe der Therapie (sowohl mit Gestagenen als auch mit den Antiandrogenen) auch die zytologischen Abstrichbilder atrophischer. So beobachteten bereits 1962 Kuppermann und Epstein bei Gaben von Medroxyprogesteronacetat (alle 10-14 Tage 150-200 mg i.m.) eine Negativität des Vaginalabstriches. Bierich beschreibt den gleichen Effekt unter der Therapie

mit Chlormadinonacetat (Dosen von 6-10 mg/die). Auch das Antiandrogen Cyproteronacetat bewirkt eine Sistierung der Blutungen sowie Rückbildung der sekundären Geschlechtsmerkmalen, doch leider wird dabei aus der Literatur nicht ersichtlich, ob auch der zytologische Abstrich den gewünschten Effekt aufweist. (Helge, in The treatment of precocious puberty with cyproterone acetate, Acta endocrinol. 74 - 1973: 399; und Prader).

Enttäuschend dagegen ist der Einfluß auf die Skelettentwicklung. Das Knochenwachstum wird im allgemeinen kaum gebremst. Allein beim Cyproteronacetat konnte bisher ein gewisser Erfolg hinsichtlich des Körperwachstums beschrieben werden (Helge). Nach Absetzung des Präparates trat dann erneut ein verstärkter Wachstumsschub auf.

Auch Bierich findet nur in Ausnahmefällen unter alleiniger Gabe von Chlormadinonacetat einen hemmenden Einfluß auf das Knochenwachstum, während ein solcher, bei zusätzlicher Applikation von 50 mg Cyproteronacetat deutlich verstärkt zu sein scheint.

Zusammenfassend kann man sagen : das ideale Präparat mußte in der Lage sein, die vorzeitige hormonell-reproduktive Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse zu bremsen, und damit alle Erscheinungen der Pubertas praecox zu beseitigen. Es sollte möglichst auch das Wachstum der Kinder verlangsamen, dürfte aber keine peripheren androgenen oder oestrogenen Wirkungen haben.

#### Pseudopubertas praecox

Bei der Pseudopubertas praecox findet man in über 90 % der Fälle einen ein- oder beidseitigen Ovarialtumor. Man kann diese grundsätzlich in zwei Gruppen unterteilen (Lang):

1. Oestrogenproduzierende Tumoren (Granulosa-Thekazelltumoren, und selten Lipoidzelltumoren)
2. Gonadotropinproduzierende Tumoren (Teratome, Chorionkarzinome, bestimmte Dysgerminome)

10 % aller Granulosazelltumoren kommen im Kindesalter vor (Hamilton). Es handelt sich um oestrogenproduzierende Tumoren, die eine vorzeitige Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmalen hervorrufen, ohne daß die Hypophyse "zur Aufnahme ihrer Funktion erweckt wird" (Lang). Deshalb kommt es auch zu keiner Ovulation, bzw. es ist hierbei keine echte Frühreife vorhanden.

Im Gegensatz zur echten Pubertas praecox zeigt die Pseudopubertas praecox einen schnellen Verlauf. Als erste Symptomatik fällt die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmalen auf bei stets fehlenden Gonadotropinen und normalem bis mäßig beschleunigtem Knochenwachstum (durch den schnellen Verlauf hinkt das Knochenalter nach). Dagegen ist die Oestrogenbildung- und Ausscheidung extrem erhöht, wie man auch im zytologischen Abstrichbild deutlich sehen kann. Es handelt sich hier immer um sehr hohe Proliferationen.

Bei unseren 9 Fällen mit Pseudopubertas praecox fanden sich bei 8 Mädchen im Abstrich Zellen der obersten Schicht. Nur bei einem Mädchen mit einem Granulosazelltumor waren noch 10 % Parabasalzellen vorhanden.

Die Therapie der Wahl ist bei Feststellung eines Ovarialtumors seine Entfernung. Nur so kann über seinen benignen oder malignen Charakter eine Aussage gemacht werden. Die Granulosa- und Thekazelltumoren sind gewöhnlich gutartig, können aber auch in manchen Fällen maligne werden. Dagegen sind bei den soliden Teratomen 25 % der Fälle bösartig. Nach der operativen Entfernung der Tumoren gehen die klinischen Symptome sowie die Zellproliferationen am Vaginalepithel zurück.

Bei bestimmten Tumoren, wie z.B. Dermoidcysten, oder Follikelzysten bzw. Luteincysten ist es anzuraten ein Restovar bestehen zu lassen, soweit es die anatomische Situation erlaubt. Obwohl gerade bei den Follikelzysten es anschlie-

Sind nicht gleich zu einer vollständigen Rückentwicklung kommt, wie auch ein Beispiel unserer Patientin zeigt (siehe Seite 25), sollte man sich hier auf laufende Verlaufskontrollen beschränken, da diese Tumoren eine spontane Rückbildungstendenz vorweisen können.

### Beginnende Pubertät

Bei den Kindern, die 8 Jahre und älter waren, und wie in unseren Fällen bereits eine Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmalen oder gar Blutungen aufwiesen, konnte am allereinfachsten mit Hilfe des zytologischen Abstriches eine Hormoneinwirkung festgestellt werden. In allen diesen Fällen (siehe Tab. V) zeigte das Vaginalepithel eine Proliferation bis zu den großen Intermediärzellen, manchmal waren sogar Superfizialzellen zu sehen. Man kann in diesen Fällen die Eltern beruhigen, daß es sich hier um eine beginnende Pubertät im Rahmen der Normalvariation handelt. Höchst nötig und wichtig aber ist die richtige Aufklärung und psychologische Führung der Kinder, da sie sich doch von ihren Altersgenossinnen unterscheiden.

### Fluor, hämorrhagische Vaginitis

Da das häufigste kindergynäkologische Problem der Fluor ist, ist unsere Gruppe mit nur 15 Mädchen eigentlich auf den ersten Blick unrealistisch. Man muß dazu deswegen anmerken, daß unsere Abstriche aus einer rein endokrinologisch orientierten Kinderabteilung kamen, also bereits aus einem ausgewählten Krankengut stammten.

Auch in diesen Fällen ließ sich sehr schnell eine Oestrogeneinwirkung als Ursache der Blutung oder des Fluors mit Hilfe der Zytologie ausschließen. Außerdem wurden bei diesen Abstrichen deutliche Entzündungszeichen wie Leukozyten, Mischflora, etc. festgestellt, die die Verdachtsdiagnose erhärten konnten. Somit wurde auf die sehr schwierige Technik der Gonadotropinbestimmung verzichtet. Alle diese Kinder konnten nach entsprechender Therapie entlassen werden.

### Z u s a m m e n f a s s u n g

In dieser Arbeit wurden von 1969 bis 1973 bei 141 Mädchen zytologische Abstriche ausgewertet. Man kam dabei auf folgende endokrinologische Störungen:

|                                        |             |
|----------------------------------------|-------------|
| Prämatüre Thelarche                    | 62 = 43,7 % |
| Pubertas praecox vera                  | 32 = 22,6 % |
| Pseudopubertas praecox                 | 9 = 6,3 %   |
| Fluor, hämorrhag. Vaginitis            | 15 = 10,6 % |
| Beginnende Pubertät (8 Jahre u. älter) | 13 = 9,1 %  |
| Verschiedene Einzelfälle               | 10 = 7,7 %  |

---

141 = 100 %

Zusammenfassend kann man sagen, daß von den 131 Fällen (141 minus den 10 Einzelfällen) in 112 Fällen die klinische Erstdiagnose mit der Zytologie völlig übereinstimmte. Dies entspricht 85,5 %. Bei 15 Patienten (10,6 %) bestand eine Diskrepanz zwischen der ursprünglich von der Klinik her gestellten Verdachtsdiagnose und unseren zytologischen Befunden. Auf Grund der Abstriche und weiteren klinischen Parametern (Hormonwerte, Ossifikation, etc) kam es dann zur Korrektur der Erstdiagnose.

In 2 Fällen war eine sichere zytologische Beurteilung wegen zu wenig Zellmaterial sowie technischen Fehlern der Abstrichanfertigung nicht möglich. Bei einem Mädchen mit Pubertas praecox vera lag nur ein Abstrich vor, der nach einjähriger Cyproteronacetat-Therapie abgenommen wurde. Dieser entsprach mit seinem völlig atrophischen Vaginalepithel dem zu erwartenden Therapieerfolg. Ein letzter Fall bei dem zwischen den Symptomen und der Zytologie ein Widerspruch bestand, kann nur auf eine Verwechslung des Abstrichpräparates beruhen (siehe Seite 27).

Aus dieser Zusammenstellung wird ersichtlich, daß mit Hilfe der Zytologie in 96 % der Fälle die Diagnose bestätigt werden konnte. Deshalb sollte sie bei der Beurteilung kindergynäkologischer Probleme nie fehlen.

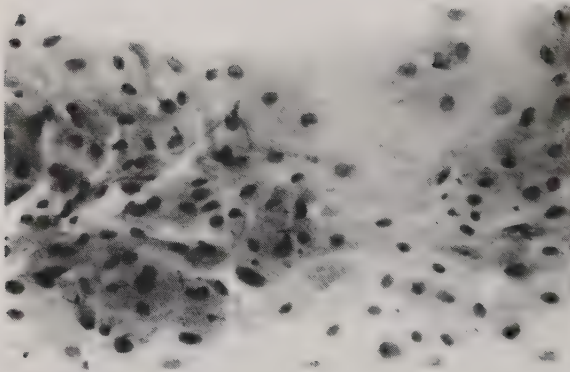


Abb. 4  
Geringgradiger Epi-  
thelaufbau bei der  
Prämaturen Thelarche

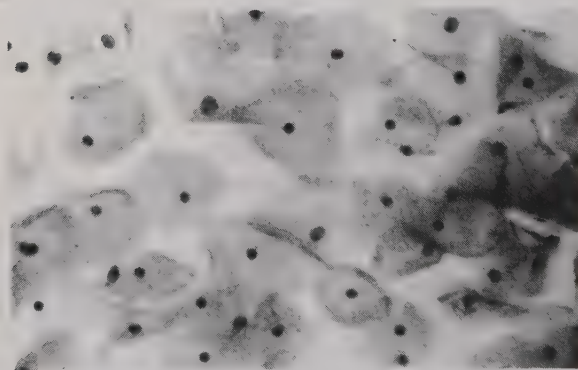


Abb. 5  
Hoch aufgebautes Epi-  
thel bei Pubertas prae-  
cox vor der Cyprote-  
ronacetat-Therapie

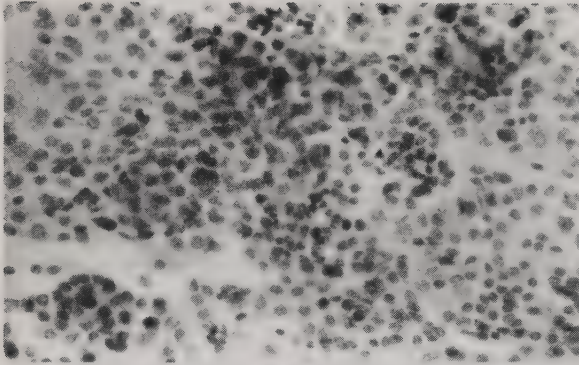


Abb. 6  
Abstrichbild bei dem-  
selben Mädchen wie von  
Abb. 5 nach der Cypro-  
teronacetat-Therapie  
Völlige Atrophie

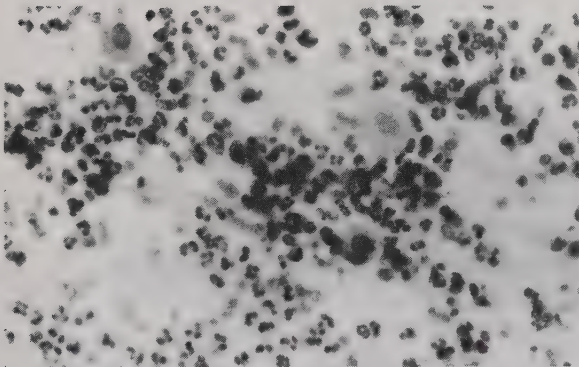


Abb. 7  
Atrophisches Epithel  
mit deutlichen entzünd-  
lichen Veränderungen  
bei der hämorrhagi-  
schen Vaginitis

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- 1 ALEXIU, M.: Über die Physiologie der Vaginalschleimhaut bei Neugeborenen  
Arch.Gynäk. 167, 240 (1938)
- 2 ALEXIU, M., HERRNBERGER, K.: Untersuchungen des Vaginalinhaltes bei Neugeborenen und Säuglingen. Zbl.Gynäk. 62, 9 (1938)
- 3 ARUNDSEN, D.W., CAROL, J.D.: Die Menarche im klassischen Griechenland und in Rom.  
Human.Biol. 41: 125-132 (1969);  
cit.Gynäk.Rdsch. 10: 154-158 (1970)
- 4 BIERICH, J.R.: Pubertas praecox und pubertas tarda. In Kracht (Hrsg.) Endokrinologie der Entwicklung und Reifung  
16 Symp. Dtsch.Ges.Endokrin.Springer Berlin-Heidelberg-New York.  
(1970) S. 183-194
- 5 BIERICH, J.R.: Pubertas praecox. Päd.Fortbildungskurse, Vol.23, S.44-59. Karger  
Basel/New York. (1968)
- 6 BLIZZARD, R.M.: Lecture on FSH and LH values in normal and abnormal adolescent development (puberty) in the male and female. Vortrag auf dem IX. Annual Meeting der European Soc. for Paediatric Endocrinology,  
16/20 Juli 1970, Lyon
- 7 BOSCHANN, H.W.: Gynäkologische Zytodiagnostik für Klinik und Praxis. 2.Auflage.W.de Gruyter Berlin-New York (1973)  
S. 71-88
- 8 BOTELLA-LLUSIA, J.: Endocrinology of Woman.W.B.Saunders Company (1973) Philadelphia-London-Toronto.S.340-348,351-355,

546-547, 837-844.

- 9 BUTT, W.R., CROOKE, A.C., RYLE, M.: Gonadotrophins and ovarian development. E & S. Livingstone, Edinburgh & London (1970) S.249-258.
- 10 CETRONI, M.B.: La citologia vaginale delle neonate. Zbl.Gynäk. 44: 1609 (1967)
- 11 CORBIN, A., DANIELS, E.L.: Changes in concentration of female rat pituitary FSH and stalk median eminence follicle stimulating hormone releasing factor with age. Neuroendocrinology, 2, 304 (1967)
- 12 CORBIN, A., DANIELS, E.L.: Induction of puberty in immature female rat: effect of estrogen on pituitary FSH and stalk median eminence FSH-releasing factor. Neuroendocrinology 4, 65 (1969)
- 13 CRITCHLOW, V., BAR-SELA, M.: Control of the onset puberty. In: Neuroendocrinology, Vol. II S.101 Ed. Martini, L. Ganong, W.F. Academic Press, New York-London (1967)
- 14 DAMON, A., DAMON, S.T., REED, R.B., VALADIAN, J.: Age at menarche of mothers and daughters, with a note on accuracy of recall. Human. Biol. 41: 161-175 (1969); cit. Gynäk. Rdsch. 10: 121-124 (1970)
- 15 DICZFALUSY, E., LAURITZEN, Ch.: Oestrogene beim Menschen. Springer Verl. Berlin Göttingen Heidelberg (1961) S.267-269, 370, 408-412.
- 16 DONOVAN, B.T.: The innitiation of femal sexual maturation. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 76, 83 (1969)
- 17 DONOVAN, B.T., VAN DER WERFF TEN BOSCH, J.J.: Physiology of puberty. (1st. ed.) London: Arnold (1965)

- 18 DRESCH, C., ARNAL, M., PRADER, A.: Étude de 22 cas de développement prématuré isolé des seins ou prématuré thélarche. *Helv. paediat. Acta* 15, 585 (1960)
- 19 DUBRAUSZKY, V.: Pathologische Anatomie der Ovarialtumoren. *Med. Klin.* 68 (1973) S. 1457-1462
- 20 EVERETT, J. W.: Central neural control of reproductive functions of the adenohipophysis. *Physiol. Rev.* 44, S. 373 (1964)
- 21 FANCONI, G., WALLGREN, A.: Lehrbuch der Pädiatrie. Schwabe und Co. Verl. Basel-Stuttgart (1967) S. 369-379
- 22 FRAENKEL, G., PAPANICOLAOU, G. N.: Growth, desquamation and involution of the vaginal epithelium of fetuses and children, with an consideration of the related hormonal factors. *Amer. J. Anat.* 62, 427 (1938)
- 23 FRISANCHO, A. R., GARN, St. M., ROHMANN, Ch. G.: Die neue Methode zur Bestimmung des Menarchealters. *Human. Biol.* 41: 42-50 (1969); *cit. Gynäk. Rdsch.* 9: 67-68 (1970)
- 24 GIRARD, J., STAHL, M., NARS, P. W., BAUMANN, J. B.: Endocrine disturbances in childhood obesity: growth-hormone and cortisol response to insulin-induced hypoglycemia. *Klin. Wschr.* 50: 706 (1972)
- 25 GOLDFARB, A. F.: Dynamics and abnormalities of puberty. *Clin. Obstet. Gynecol.* 11: 753-878 (1968)
- 26 GOODRICH, C., SCHAUFFLER: Pediatric Gynecology with sections on urology and proctology. 4th ed. The year book publishers, Inc. 200 East Illinois street, Chicago S. 133-137 (1958)

- 27 GRABER, E.A.: Gynaecologic endocrinology. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, USA.  
(1961) S. 137-140
- 28 GROEBER, W.R.: Ovarian tumors during infancy and childhood. Amer. J. Obstet. Gynec. 86  
S. 1027 (1963)
- 29 GUAL, C.: Progress in endocrinology. Proceedings of the third international Congress of Endocrinology Mexico, June 30-July 5 1968. Excerpta medica Foundation Amsterdam S. 885, 990-993 (1969)
- 30 HAMILTON, W.: Clinical Paediatric Endocrinology. London, Butterworths S. 36-37, 178-179 (1972)
- 31 HARNACK, G.A.: Reifebestimmung des Skeletts im Kindesalter. Z. Geburtsh. Perinat. 178:237 (1974)
- 32 HEINZ, M., HOYME, S.: Gynäkologie des Kindes- und Jugendalters. 2. Aufl. Ferd. Enke Verl. Stuttgart. S. 30-33, 35-47, 54-56, 98, 114-120 182-199 (1974)
- 33 HELGE, : Pathologie der Pubertät in Opitz: Handbuch der Kinderheilkunde
- 34 HUBBLE, D.: Paediatric endocrinology-Puberty Blackwell scientific publications, Oxford and Edinburgh (1969)
- 35 HUBER, A.: Entzündliche Erkrankungen der weiblichen Genitalorgane im Kindesalter. Wien. med. Wschr. 119, S. 353-361, 385-391 (1969)
- 36 HUBER, A.: Ein neuer Vaginoskop für die Kinder-gynäkologie. Geb. hilfe, Frauenheilkunde 31: 1117 (1971)

- 37 HUBER,A.,MICHAEL,S.,FEIK,K.: Funktionelle Veränderungen am fetalen und kindlichen Endometrium. Arch.Gynäk.211: 583 (1971)
- 38 HUFFMANN,J.W.: Gynecologic endocrine disorders in childhood and adolescence.In:Clinical Obstetrics and Gynecology.Medical department Harper & Row,Publishers Hagerstown,Maryland New York Evanston San Francisco London.Vol.16,No.4 S.51 - 61 (1973).
- 39 JEFFCOATE,T.N.A.: Principles of gynecology. 2 nd.Edition London: Butterworths (1962).
- 40 KENNY,F.M.,MIDGLEY,Jr.A.R.,JAPPE,R.B.,GARCES,L.Y.,VASQUEZ,A Radioimmunoassay of luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) in normal children and in various abnormal conditions. J.Pediat. 72, 565 (1968).
- 41 KENNY,F.M.,et al.: Unconjugated estrogens in the perinatal period.Pediatr.Res.7: 826 (1973).
- 42 KNORR,D.,BIDLINGMAIER: Plasma estrogens in childhood and puberty under physiologic and pathologic conditions.Pediat.Res.7:901 (1973).
- 43 KUPPERMAN,H.S.,EPSTEIN,J.A.: J.Clin.End.22:456 (1962).
- 44 LANG,W.R.,ALLAN,B.P.: Female genital tract tumors in childhood and adolescence.In:Clinical obstetrics and gynecology.Vol.14, No.4 S.1014-1024 (1971).
- 45 LAURITZEN,Ch.: Akzeleration und Krankheit.Pubertas praecox und Pseudopubertas praecox beim Mädchen.In:Sexualmedizin 2/73 S. 64-72 (1973).
- 46 LAURITZEN,Ch.: Gonadotropine in der Präpubertät und Pubertät.In:Krafft Endokrinologie der Entwicklung und Reifung; 16 Symp. Dtsch.Ges.Endokrin.Springer Verlag S. 143-146 (1970).

- 47 MAIER, E.: Pubertas praecox, Frühenarche, Eumenarche, Spätmenarche. Zur Problematik der Begriffsbestimmung. Dtsch. med. Wschr. S. 1354-1356 (1956).
- 48 McDONOUGH, P. G.: Sexual precocity. In: Clinical obstetrics and gynecology Vol. 14, No. 4, S. 1037-1054 (1971).
- 49 MANTALENAKIS, S. J.: Les tumeurs de l'ovaire de la puberté. Gyn. Obst. Paris, 70 no. 1 S. 125-126 (1971).
- 50 MARSHALL, W. A., TANNER, J. M.: Variations in the pattern of pubertal changes in girls. Arch. Dis. childh. 44, S. 219 (1969).
- 51 MARTINI, L., GANONG, W. F.: Neuroendocrinology Vol. 1 S. 537-555. Academic Press New York London (1966)
- 52 MATSUMOTO, S.: Aspects médicaux de la puberté féminine. In: Gynécologie pratique no. 5 Vigot frères editeurs. S. 405-411 (1971)
- 53 METHFESSEL, H. D., und Mitarb.: Genitaltumoren im Mädchenalter. Dtsch. Ges. wesen 28. S. 269-272 (1973).
- 54 NAPP, J. H.: Weibliche Keimdrüse. In: Opitz Handbuch der Kinderheilkunde. Springer Verl. Berlin Heidelberg New York S. 422-446 (1971).
- 55 NIELSEN, O. V.: Ovarian tumors in children. Report of a rare case, a thecoma in a 12-year-old girl. Acta obstet. gynec. scand. 47 S. 119 (1968).
- 56 OHLENROTH, G.: Das zytologische Abstrichbild bei Neugeborenen. Zbl. Gynäk. 44:1609 (1967).
- 57 PECILE, A., MÜLLER, E. E.: Control of growth hormone secretion. In: Martini, Ganong: Neuroendocrinology Vol. 1 S. 537-555 (1966).
- 58 PETER, R.: Gynäkologie des Kindersalters. In: Schwalm, Döderlein: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. 1. Band Urban Schwarzenberg München Berlin. S. 261-313 (1964).

- 59 PIECHOWIAK, H.: Das Pinealorgan. Abstracta endocrinogynaecologica 8/74 S.133-142 (1974).
- 60 PRADER (Moderator): Podiumsgespräch: Endokrinologie der Präpubertät und Pubertät. In: Kracht (Hrsg.) Endokrinologie der Entwicklung und Reifung. 16 Symp. Dtsch. Ges. Endokrin. Springer Verl. Berlin Heidelberg New York. S. 202-205 (1970).
- 61 RAGER, K., HUEGENS, R., GUPTA, D., BIERICH, J. R.: The treatment of precocious puberty with cyproterone acetate. Acta endocrin. 74 S.399 (1973).
- 62 RAMIREZ, V. D., SAWYER, C. H.: Advancement of puberty in the female rat by estrogen. Endocrinology 76 S. 1158 (1963).
- 63 ROSENBERG, D., COGNAT, M.: La coelioscopie dans l'enfance et l'adolescence. Gynécologie pratiques Tome XXIII no.6, S.531-539 (1971).
- 64 SAXENA, B. B., BELING, C. G., GANDY, H. M.: Gonadotropins. Wiley-Interscience, a division of John Wiley and sons, inc. New York London Sydney Toronto. S. 487-569 (1972).
- 65 SCHIAVI, R. C.: Effect of anterior and posterior hypothalamic lesions on precocious sexual maturation. Amer. J. Physiol. 206, S.805 (1964).
- 66 SCHWENK, A.: Physiologie der Pubertät. In: Opitz: Handbuch der Kinderheilkunde. Springer Verl. Berlin Heidelberg New York. S.454-462 (1971).
- 67 SCHWENK, A.: Pathologie der Pubertät. In: Opitz: Handbuch der Kinderheilkunde. Springer Verl. Berlin Heidelberg New York S. 468-481 (1971).

- 68 SCHWENK, A., OHNDORF, H.: Untersuchungen zur Endokrinologie der Pubertät. I. Mitt.: die Urinausscheidung der hypophysären Gonadotropine in der männlichen und weiblichen Pubertät. Z. Kinderheilk. 79, S. 645 (1957).
- 69 SCHWENK, A.: Physiologie der Pubertät, Hippokrates Stuttgart, 14 S. 549 (1963).
- 70 SILVER, H. K., SAMI, : Physiologie der Pubertät. In: Opitz: Handbuch der Kinderheilkunde. Springer Verl. Berlin Heidelberg New York (1971).
- 71 SILVER, H. K.: Cytology of urinary sediment in childhood. Pediatrics 26. S. 255 (1960).
- 72 SILVER, H. K., KIRCHNER, R. L.: Cytologic study of urinary sediment in the evaluation of hormone production in childhood. Pediatrics 38 S. 886 (1966).
- 73 SILVERMAN, S. H., MIGEON, C. I., ROSEMBERG, E., WILKINS, L.: Precocious growth of sexual hair without other secondary sexual development; "premature pubarche", a constitutional variation of adolescence. Pediatrics 10, S. 426 (1952).
- 74 SMITH, E. R., DAVIDSON, J. M.: Role of estrogen in the cerebral control of puberty in female rats. Endocrinology 82, S. 100 (1968).
- 75 SMOLKA, H., SOOST, H. J.: Grundriß und Atlas der gynäkologischen Zytodiagnostik. Thieme Verl. Stuttgart (1966)
- 76 SMOLKA, H., KOSCH, L.: Über zytologische Veränderungen am Vaginalepithel des Neugeborenen. Gebfra 14, S. 337 (1954).
- 77 SONEK, M.: Vaginal cytology during puberty. Acta cytol. 11, S. 41 (1967).

- 78 STAENMLER, H.J.: Fibel der gynäkologischen Endokrinologie. 2. Auflage, Thieme Verl Stuttgart S. 129-130 (1969).
- 79 STOLL, P., JAEGER, J., DALLENBACH-HELLWEG, G.: Gynäkologische Zytologie. Atlas der Phasenkontrastmikroskopie. Springer Verl. Berlin Heidelberg New York (1969).
- 80 STOLL, P.: Gynäkologische Vitalzytologie in der Praxis. Funktion. Mikrobiologie. Neoplasie. Atlas der Phasenkontrastmikroskopie. Springer Verl. Berlin Heidelberg New York. S. 34-41 (1969).
- 81 SZENTAGOTHAÏ, J., FLERKO, B., MESS, B., HALASZ, B.: Hypothalamic control of the anterior pituitary. Budapest: publ. Akadémiai kiadó 1962; 3 rd. ed. (1967).
- 82 TANNER, J.M.: Growth and endocrinology of the adolescent; in Gardner endocrine and genetic diseases of childhood. Saunders, Philadelphia (1969).
- 83 TANNER, J.M., WHITEHOUSE, R.H., TAKAISHI: standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children. Arch. Dis. Childh. 41 S. 454, 613 (1966).
- 84 TANNER, J.M.: Wachstum und Reifung des Menschen. Thieme Verl. Stuttgart (1962).
- 85 TEMIME-MORHANGE, A.: Puberté féminine précoce. In: Gynécologie pratique no. 5, S. 419-437, Vigot frères editeurs. (1971).
- 86 THAMDRUP, E.: Precocious sexual development. Springfield III. Thomas (1961).
- 87 UFER, J.: Hormontherapie in der Frauenheilkunde. 4. Auflage, W. de Gruyter Berlin New York S. 27-31, 37-39, 83-86, 153-155 (1972).

- 88 WENNER,R.: Grundriß der gynäkologischen Endokrinologie.Schwabe & Co.Basel (1952).
- 89 WHITBLAW,M.J.,POSTER,T.N.,GRAHAM,W.H.: Comparative study of the effects of estradiol valerate on the prepubertal and pubertal female.Am.J.Obst. & Gynec.Vol. 97 No.8, S.1041-1049 (1968).
- 90 WIESENER,H.: Entwicklungsphysiologie des Kindes. Springer Verl.Berlin Göttingen Heidelberg. S. 328-333 (1964).
- 91 WILKINS,L.: Diagnostics and treatments of endocrinologic diseases in childhood and adolescence.3 rd.ed. 17,S.414 (1964).
- 92 WILKINS,L.: The diagnostic and treatment of endocrinologic disorders in childhood and adolescence.3 rd.ed. S.208 (1964).

An dieser Stelle danke ich Herrn Prof.Dr.med.J.Zander als Direktor der 1.Universitäts-Frauenklinik München dafür, daß ich an der von ihm geleiteten Klinik die für die Arbeit notwendigen Untersuchungen durchführen konnte.

Für die Überlassung der Arbeit und die freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung bin ich Herrn Dr.med.S.Baur zu besonderem Dank verpflichtet.

Ebenso danke ich Herrn Prof.Dr.med.D.Knorr für die Überlassung der Unterlagen aus seiner endokrinologischen Sprechstunde an der Haunerschen Universitäts-Kinderklinik in München.

## L e b e n s l a u f

Ich, Kathrin Somogyi, geb. Székely, bin am 15.03.1948 als Tochter des Frauenarztes Dr.med.I.Emerich Székely und seiner Frau Gisela in Oradea/Rumänien geboren.

Von 1955 bis 1962 besuchte ich sieben Klassen der Schule Nr.1 in Oradea. 1962 sind wir als Spätaussiedler in die Bundesrepublik gekommen. Hier besuchte ich von 1962 bis 1964 das Gymnasium in Tegernsee und ab 1964 das Willi Graf Gymnasium in München. Nach bestandenem Abitur 1969, fing ich im WS 1969/70 mit dem Medizinstudium an der Ludwig Maximilians Universität in München an. Nach bestandenem Vorphysikum und Physikum legte ich im SS 1975 das Staatsexamen ab.

Am 29.12.1973 heiratete ich Herrn Endre Somogyi.

Am 1.Oktober 1976 erhielt ich meine Approbation als Arzt.













